



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년05월06일
(11) 등록번호 10-2394518
(24) 등록일자 2022년05월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/04 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 413/04 (2013.01)
A61K 31/498 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7021643
- (22) 출원일자(국제) 2015년01월06일
심사청구일자 2019년12월24일
- (85) 번역문제출일자 2016년08월08일
- (65) 공개번호 10-2016-0106164
- (43) 공개일자 2016년09월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2015/050090
- (87) 국제공개번호 WO 2015/104653
국제공개일자 2015년07월16일
- (30) 우선권주장
125/CHE/2014 2014년01월09일 인도(IN)
- (56) 선행기술조사문헌
W02010074807 A1

- (73) 특허권자
오리온 코포레이션
핀란드, 핀-02200 에스푸, 오리온티에 1
- (72) 발명자
사마지다르 수산타
인도 방갈로르 560 078 페이즈 제이.피. 나가르
6쓰 자라가나할리 에이치. 엠 탬버린 플랫 #
알801
아비네니 찬드라세카르
인도 하이데라바드 500 072 텔랑가나. 쿠카트팔리
발라지 나가르 스리 사이 다타 엔클레이브
에이치. 넘버: 15-21-48/14/취-3
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 13 항

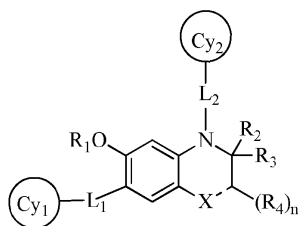
심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 브로모도메인 억제제로서의 비사이클릭 헤테로사이클릭 유도체

(57) 요약

본 발명은, 질병 및 장애의 치료 및 예방에 유용한, 더욱 특히 브로모도메인 억제제로서 치료적으로 유용할 수 있는 화학식 I의 비사이클릭 헤테로사이클릭 유도체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 입체이성체, 특히 브로모도메인 억제제와 관련된 질병 또는 장애에서의 이의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 상기 화합물의 제조 방법, 및 화학식 I의 비사이클릭 헤테로사이클릭 유도체들 중의 적어도 하나를 이의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 약제학적 제형을 제공한다.

화학식 I



상기 화학식 I에서, R₁, R₂, R₃, R₄, L₁, L₂, Cy₁, Cy₂, X, n 및 점선은 본 명세서에 제공된 것과 동일한 의미를 갖는다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/536 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/538 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

사스말 산지타

인도 하이데라바드 560 049 텔랑가나 미야푸르 볼
라람 로드 에스엠알 비나이 시티 2비-706

호사할리 쉬브라만야

인도 방갈로르 560070 인디아 바나산카리 II 스테
이지 27쓰 크로스 넘버: 3 템플 메도우즈 에이-103

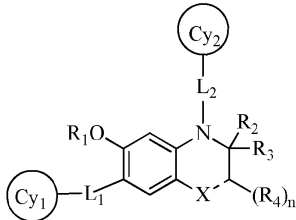
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 입체이성체.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

점선[---]은 단일 또는 이중 결합을 나타내고;

X는 C, C(O), N 또는 O로부터 선택되고; 여기서 C 및 N은 목적하는 원자가 요건들을 충족시키기 위해 하나 이상의 R₅로 치환되며;

L₁은 직접 결합이거나, -NH-, -NHC(O)- 또는 -NHS(O)₂-로부터 선택된 링커(linker)이고;

L₂는 -(CHR₆)_n-, -C(O)- 또는 -S(O)₂-로부터 선택된 링커이고;

Cy₁은 N, NH, O 또는 -C(O)-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자/헤테로 그룹을 함유하는 임의로 치환된 5 내지 6원 모노사이클릭 환이고; 여기서 상기 임의의 치환체는 각각의 경우에 하나 이상의 R₇로부터 독립적으로 선택되고;

Cy₂는 N, NH, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로 원자/그룹을 함유하는 임의로 치환된 4 내지 12원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 환이고; 여기서 상기 임의의 치환체는 각각의 경우에 하나 이상의 R₈로부터 독립적으로 선택되고;

R₁은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 할로 C₁-C₆ 알킬, 하이드록시 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시 C₁-C₆ 알킬, 아미노 C₁-C₆ 알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

R₂ 및 R₃은 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이거나, 함께 옥소 그룹을 형성하고;

R₄는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬, 시아노 C₁-C₆ 알킬, 하이드록시 C₁-C₆ 알킬, 또는 임의로 치환된 할로 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 임의의 치환체는 하나 이상의 하이드록실이고;

R₅는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 할로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬 또는 시아노로부터 선택되고;

R₆은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R₇은 C₁-C₆ 알킬, 하이드록시 또는 C₃-C₁₀ 사이클로알킬로부터 선택되고;

R₈은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 아미노, 시아노, 할로젠, 할로 C₁-C₆ 알킬, 하이드록시, -C(O)C₁-C₆ 알킬 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택되고; 여기서 상기 임의의 치환체는 하나 이상의 C₁-C₆ 알킬 또는 하이드록시로부터 선택되고;

n은 1 또는 2로부터 선택되는 정수이고,

상기 헤테로사이클틸은 각각의 경우에 O, N, S, S(O), S(O)₂, NH 및 C(O)로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 또는 헤테로그룹을 갖는 5 내지 10원의 비방향족, 포화, 모노사이클릭 환 시스템이거나, 또는 O, S 및 N으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 5 내지 12원의 불포화, 모노사이클릭, 비사이클릭, 또는 폴리사이클릭 방향족 환 시스템이다.

청구항 2

제1항에 있어서, X가 CH 또는 O인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, Cy₁이 3,5-디메틸이속사졸인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, L₁이 직접 결합인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, L₂가 -CH₂-인, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, Cy₂가 임의로 치환된 피리딜 또는 임의로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 임의의 치환체가 할로겐, 할로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 아미노 또는 시아노인, 화합물.

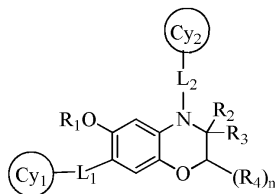
청구항 8

제1항에 있어서, R₄가 C₁-C₆ 알킬, 시아노 C₁-C₆ 알킬, 하이드록시 C₁-C₆ 알킬 및 임의로 치환된 할로 C₁-C₆ 알킬이고; 여기서 상기 임의의 치환체는 하이드록시인, 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 입체이성체인, 화합물.

화학식 Ia



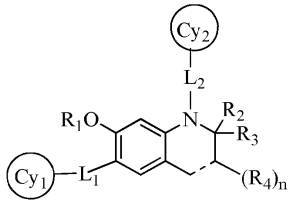
상기 화학식 Ia에서,

R₁, R₂, R₃, R₄, Cy₁, Cy₂, L₁, L₂ 및 n은 제1항에서 정의된 것과 동일하다.

청구항 10

제1항에 있어서, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 입체이성체인, 화합물:

화학식 Ib



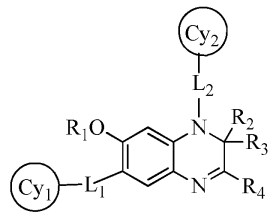
상기 화학식 Ib 에서,

점선, R₁, R₂, R₃, R₄, Cy₁, Cy₂, L₁, L₂ 및 n은 제1항에서 정의된 것과 동일하다.

청구항 11

제1항에 있어서, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 입체이성체인, 화합물.

화학식 Ic



상기 화학식 Ic 에서,

R₁, R₂, R₃, R₄, Cy₁, Cy₂, L₁ 및 L₂는 제1항에서 정의된 것과 동일하다.

청구항 12

아래의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 입체이성체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

화합물 번호	IUPAC 명명
1.	4-(4-클로로벤질)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진;
2.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-((5-메톡시피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
3.	6-(3,5-디메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
4.	1-(4-클로로벤질)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀살린-2(1H)-온;
5.	1-(4-클로로벤질)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온;
6.	4-(1-(4-클로로페닐)에틸)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진;
7.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(1-(피리딘-3-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진;
8.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피라진-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
9.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;
10.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온;
11.	4-((3-클로로페닐)설폰닐)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진;
12.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(피리딘-3-일설폰닐)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진;
13.	N-(4-(4-클로로벤질)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)-3,5-디메틸이속사졸-4-설피논아미드;
14.	1-((4-클로로페닐)설폰닐)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-

	은;
15.	1-(4-클로로벤조일)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-은;
16.	2-((7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)메틸)아닐린;
17.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(피리딘-4-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-은;
18.	4-(4-클로로벤질)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-은;
19.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(1-(피리딘-4-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-은 (이성체-1);
20.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(1-(피리딘-4-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-은 (이성체-2);
21.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(피리딘-3-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-은;
22.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(피리딘-2-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-은;
23.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-은;
24.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(1-(피리딘-3-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-은 (이성체-1);
25.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(1-(피리딘-3-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-은 (이성체-2);
26.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-은;
27.	6-((7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-3-옥소-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)메틸)니코티노니트릴;
28.	4-((5-클로로피리딘-2-일)메틸)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-은;
29.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-메톡시-2H-

	벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
30.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-((5-메톡시피리딘-2-일)메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
31.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(1-(피리딘-2-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
32.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-((6-메틸피리딘-3-일)메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
33.	4-(1-(4-클로로페닐)에틸)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (이성체-1);
34.	4-(1-(4-클로로페닐)에틸)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (이성체-2);
35.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(2-(피리딘-2-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
36.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
37.	1-((5-클로로피리딘-2-일)메틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;
38.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(2-모르폴리노에틸)퀴놀린-2(1H)-온;
39.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(티아졸-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
40.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(1-(피리딘-2-일)에틸)퀴놀린-2(1H)-온;
41.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)퀴놀린-2(1H)-온;
42.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(2-(피리딘-2-일)에틸)퀴놀린-2(1H)-온;
43.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리미딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
44.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리미딘-4-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
45.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;
46.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
47.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2(1H)-온;

48.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-4,4-디메틸-1-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온;
49.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2,2-디메틸-4-(피리딘-3-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
50.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3-메틸-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
51.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3,3-디메틸-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2,4(1H,3H)-디온;
52.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3,3-디메틸-1-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온;
53.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-4-메틸-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
54.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
55.	4-사이클로프로필-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
56.	1-(4-클로로벤질)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;
57.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(퀴놀린-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
58.	1-((5-클로로피리딘-2-일)메틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3-메틸퀴놀린-2(1H)-온;
59.	1-(4-클로로페네틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3-메틸퀴놀린-2(1H)-온;
60.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(피페리딘-4-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
61.	6-(6-하이드록시피리딘-3-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
62.	6-(3-사이클로프로필-5-메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
63.	7-메톡시-6-(5-메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
64.	7-메톡시-6-(3-메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;

65.	4-(4-클로로벤질)-7-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
66.	6-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
67.	1-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;
68.	3-사이클로헥실-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
69.	3-사이클로헥실-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
70.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-((6-하이드록시피리딘-3-일)메틸)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
71.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-(2-메톡시에톡시)-4-(피리딘-4-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
72.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-하이드록시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
73.	1-((5-클로로피리딘-2-일)메틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온;
74.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린-2(1H)-온;
75.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(2-모르폴리노에톡시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
76.	7-(2-(디메틸아미노)에톡시)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
77.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(피페리딘-4-일메톡시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
78.	7-부톡시-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
79.	7-(알릴옥시)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
80.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(2-하이드록시에톡시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;

81.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-7-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-2(1H)-온;
82.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(2-(피페라진-1-일)에톡시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
83.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-7-(피리딘-4-일메톡시)퀴놀린-2(1H)-온;
84.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(3-하이드록시프로폭시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
85.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-7-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-2(1H)-온;
86.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(피페리딘-4-일옥시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
87.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-7-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)퀴놀린-2(1H)-온;
88.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(2-(피페리딘-4-일)에톡시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
89.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-7-(2-(피롤리딘-3-일)에톡시)퀴놀린-2(1H)-온 하이드로클로라이드;
90.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-((1-프로피오닐피페리딘-4-일)메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
91.	7-메톡시-6-(5-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
92.	3-(7-메톡시-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)-4-메틸-1H-피롤-2,5-디온;
93.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀살린-2(1H)-온;
94.	N-(4-(4-클로로벤질)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)-3,5-디메틸이속사졸-4-카복사미드;
95.	4-(4-클로로벤질)-7-((3,5-디메틸이속사졸-4-일)아미노)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;

96.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(하이드록시메틸)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
97.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(플루오로메틸)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
98.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
98a	1-((5-브로모피리딘-2-일)메틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시 퀴놀린-2(1H)-온;
99.	1-((5-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)메틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;
100.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-((5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;
101.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시에틸)퀴놀린-2(1H)-온;
102.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시에틸)퀴놀린-2(1H)-온 (이성체-1);
103.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시에틸)퀴놀린-2(1H)-온 (이성체-2);
104.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)-3-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디하이드록시에틸)퀴놀린-2(1H)-온;
105.	1-(4-클로로페네틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-4-카보니트릴; 및
106.	2-(1-(4-클로로페네틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)아세트니트릴

청구항 13

적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 혼합된, 치료적 유효량의 제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 입체이성체를 포함하는, 자가면역 질환, 염증 질환 또는 암을 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

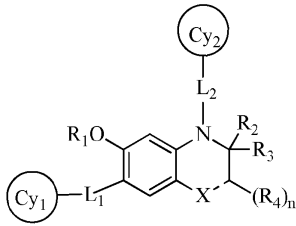
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2014년 1월 10일에 출원된 인도 가특허원 제125/CHE/2014호에 대한 이익을 주장하며, 이는 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0002] 본 발명은 브로모도메인 억제제로서 유용한 화학식 I의 비사이클릭 헤테로사이클릭 유도체에 관한 것이다.

[0003] 화학식 I



[0004]

[0005] 본 발명은 또한 이의 제조 방법, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 및 질환 또는 장애의 치료 및 예방을 위한 이의 용도, 특히 브로모도메인 억제와 관련된 질환 또는 장애의 치료에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0006] 히스톤 라이신의 아세틸화는 크로마틴계 유전자 전사의 동적 조절(dynamic regulation)을 제공하기 위한 중심이다. 크로마틴-회합된 단백질 및 히스톤 아세틸전이효소(tranferase) 내의 보존된 구조 모듈(conserved structural module)인 브로모도메인(BRD: bromodomain)은, 단백질 상의 아세틸-라이신 잔기를 인지하는 것으로 알려진 단독 단백질 도메인이다.

[0007] 브로모도메인 함유 단백질의 BET 패밀리는, 아주 근접하여 2개의 아세틸화된 라이신 잔기들에 결합할 수 있는 탠덤(tandem) 브로모도메인을 함유하여 상호작용의 특이성을 증가시키는 4개의 단백질(BRD2, BRD3, BRD4 및 BRD-t)을 포함한다. BRD2 및 BRD3은 활성으로 전사된 유전자를 따라 히스톤과 회합되고, 전사 신장을 촉진하는데 관여할 수 있는 것으로 보고되었고(Leroy et al, Mol. Cell. 2008 30(1):51-60), 반면 BRD4는 유도 가능한 유전자에 대한 pTEF-[베타] 복합체의 동원(recruitment)에 관여하여, RNA 폴리머라제의 인산화 및 증가된 전사 발생을 초래하는 것으로 나타났다(Hargreaves et al, Cell, 2009 138(1): 129-145). 또한, BRD4 또는 BRD3은, 매우 악성인 상피 종양(epithelial neoplasia)에서 NUT(nuclear protein in testis)(정소내의 핵 단백질)와 융합하여 신규한 융합 종양유전자(fusion oncogene)인 BRD4-NUT 또는 BRD3-NUT를 형성할 수 있는 것으로 보고되었다(French et al. Cancer Research, 2003, 63, 304-307 and French et al. Journal of Clinical Oncology, 2004, 22 (20), 4135-4139). BRD-NUT 융합 단백질은 발암(carcinogenesis)에 기여한다는 데이터가 제시되었다(Oncogene, 2008, 27, 2237-2242). BRD-t는 정소 및 난소에서 독특하게 발견된다. 모든 패밀리 구성원들은, 세포 주기의 양태를 제어 및 실행하는데 일부 기능을 갖는 것으로 보고되어 있으며, 세포 분열 동안 염색체와의 복합체로 남아 있는 것으로 보여지며, 이는 후생적 기억의 유지에서의 역할을 제안한다. 또한, 일부 바이러스들은, 이들 단백질을 사용하여 바이러스 복제 과정의 일부로서, 숙주 세포 크로마틴에 이들의 계놈을 계류시킨다(You et al Cell, 2004 117(3):349-60).

[0008] 일본 특허출원 제JP2008156311호에는 바이러스 감염/증식에 대한 유용성을 갖는 BRD2 브로모도메인 결합제로 일컬어지는 벤즈이미다졸 유도체가 기재되어 있다.

[0009] 국제특허출원 제W02009084693A1호에는 항암제로서 유용한 것으로 일컬어지는 브로모도메인 함유 단백질과 아세틸화된 히스톤 사이의 결합을 억제하는 것으로 전해지고 있는 일련의 티에노트리아졸로디아제피엔 유도체가 기재되어 있다.

[0010] 국제특허출원 제W02011054846A1호에는 BET 패밀리 브로모도메인의 아세틸화된 라이신 잔기와 결합을 억제하는 일련의 퀴놀린 유도체가 기재되어 있다.

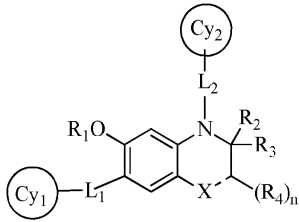
[0011] 그러나, 목적하는 약제학적 특성들을 갖는 효능있는 브로모도메인 억제제에 대한 요구는 남아있다. 특정한 비

사이클릭 헤테로사이클릭 유도체는, 본 발명의 맥락에서, 사람 건강과 질환에서 유전자 발현을 제어하기 위해, BET 패밀리 브로모도메인이 아세틸화된 라이신 잔기에 결합하는 것을 억제하는 일련의 화합물들을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이러한 화합물들은 이하 "브로모도메인 억제제"로서 지칭할 것이다.

발명의 내용

[0012] 본 발명은, BET 패밀리 브로모도메인이 아세틸화된 라이신 잔기에 결합하는 것을 억제하는 화학식 I의 비사이클릭 헤테로사이클릭 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 입체이성체를 제공한다.

[0013] 화학식 I



- [0014]
- [0015] 상기 화학식 I에서,
- [0016] 점선[---]은 단일 또는 이중 결합을 나타내고;
- [0017] X는 C, C(O), N 또는 O로부터 선택되고; 여기서 C 및 N은 목적하는 원자가 요건들을 충족시키기 위해 하나 이상의 R₅로 치환되며;
- [0018] L₁은 직접 결합이거나, -NH-, -NHC(O)- 또는 -NHS(O)₂-로부터 선택된 링커(linker)이고;
- [0019] L₂는 -(CHR₆)_n-, -C(O)- 또는 -S(O)₂-로부터 선택된 링커이고;
- [0020] Cy₁은 N, NH, O 또는 -C(O)-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자/헤테로 그룹을 함유하는 임의로 치환된 5 내지 6원 모노사이클릭 환이고; 여기서 상기 임의의 치환체는 각각의 경우에 하나 이상의 R₇로부터 독립적으로 선택되고;
- [0021] Cy₂는 N, NH, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로 원자/그룹을 함유하는 임의로 치환된 4 내지 12원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 환이고; 여기서 상기 임의의 치환체는 각각의 경우에 하나 이상의 R₈로부터 독립적으로 선택되고;
- [0022] R₁은 수소, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬로부터 선택되고;
- [0023] R₂ 및 R₃은 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 함께 옥소 그룹을 형성하고;
- [0024] R₄는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 또는 임의로 치환된 할로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 임의의 치환체는 하나 이상의 하이드록실이고;
- [0025] R₅는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 또는 시아노로부터 선택되고;
- [0026] R₆은 수소 또는 알킬이고;
- [0027] R₇은 알킬, 하이드록시 또는 사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0028] R₈은 알킬, 알콕시, 아미노, 시아노, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, -C(O)알킬 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택되고; 여기서 상기 임의의 치환체는 하나 이상의 알킬 또는 하이드록시로부터 선택되고;
- [0029] n은 1 또는 2로부터 선택되는 정수이다.

[0030] 본 발명의 하나의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 비사이클릭 헤테로사이클릭 유도체를 포함하는 약제학적 조성물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

[0031] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명은 질환 또는 장애의 치료 및 예방을 위한 화학식 I의 비사이클릭 헤테로사이클릭 유도체의 용도, 특히 브로모도메인 억제제가 처방되는 질환 또는 장애에서의 이의 용도가 제공된다.

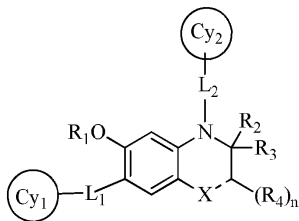
[0032] 본 발명의 또 다른 추가의 측면에서, 본 발명은, 모든 비율의 혼합물들을 포함하는 화학식 I의 신규한 비사이클릭 헤테로사이클릭 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 입체이성체의, 브로모도메인 억제제가 처방되는 약제로서의 용도에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 본 발명의 하나의 양태는 브로모도메인 억제제로서 유용한 화학식 I의 비사이클릭 헤테로사이클릭 유도체를 제공한다.

[0034] 본 발명의 양태들 중의 하나는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 입체이성체에 관한 것이다.

[0035] 화학식 I



[0036] 상기 화학식 I에서,
 [0037] 점선[---]은 단일 또는 이중 결합을 나타내고;

[0038] X는 C, C(O), N 또는 O로부터 선택되고; 여기서 C 및 N은 목적하는 원자가 요건들을 충족시키기 위해 하나 이상의 R5로 치환되며;

[0039] L1은 직접 결합이거나, -NH-, -NHC(O)- 또는 -NHS(O)2-로부터 선택된 링커이고;

[0040] L2는 -(CHR6)n-, -C(O)- 또는 -S(O)2-로부터 선택된 링커이고;

[0041] Cy1은 N, NH, O 또는 -C(O)-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자/헤테로 그룹을 함유하는 임의로 치환된 5 내지 6원 모노사이클릭 환이고; 여기서 상기 임의의 치환체는 각각의 경우에 하나 이상의 R7로부터 독립적으로 선택되고;

[0042] Cy2는 N, NH, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로 원자/그룹을 함유하는 임의로 치환된 4 내지 12원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 환이고; 여기서 상기 임의의 치환체는 각각의 경우에 하나 이상의 R8로부터 독립적으로 선택되고;

[0043] R1은 수소, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬로부터 선택되고;

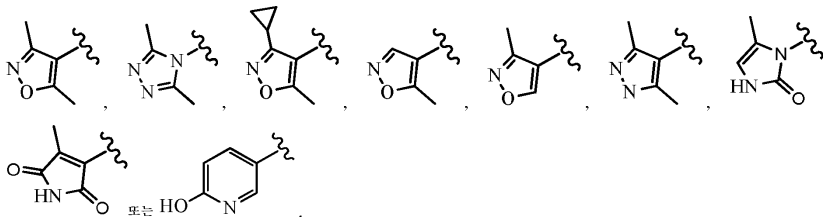
[0044] R2 및 R3은 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 함께 옥소 그룹을 형성하고;

[0045] R4는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 또는 임의로 치환된 할로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 임의의 치환체는 하나 이상의 하이드록실이고;

[0046] R5는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 또는 시아노로부터 선택되고;

[0047] R6은 수소 또는 알킬이고;

- [0049] R₇은 알킬, 하이드록시 또는 사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0050] R₈은 알킬, 알콕시, 아미노, 시아노, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, -C(O)알킬 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택되고; 여기서 상기 임의의 치환체는 하나 이상의 알킬 또는 하이드록시로부터 선택되고;
- [0051] n은 1 또는 2로부터 선택되는 정수이다.
- [0052] 하기 양태들은 본 발명을 예시하는 것이며, 청구항들을 예시된 특정 양태로 한정하고자 하는 것은 아니다.
- [0053] 하나의 양태에 따르면, 특히 X가 O, N, C(O), CH₂, CH, C(R₅)₂ 또는 CR₅로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0054] 상기 양태에 따르면, R₅는 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 또는 시아노로부터 선택되고; 특히 알킬은 메틸이고, 할로알킬은 -CF₃이고, 사이클로알킬은 사이클로프로필이다.
- [0055] 기타 양태에 따르면, 특히 L₁이 직접 결합인 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0056] 또 다른 양태에 따르면, 특히 L₁이 -NH-, -NHC(O)- 또는 -NHS(O)₂-로부터 선택된 링커인 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0057] 추가의 또 다른 양태에 따르면, 특히 Cy₁이 N, NH, O 또는 -C(O)-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자/헤테로 그룹을 함유하는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 모노사이클릭 환으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0058] 선행 양태에 따르면, Cy₁은



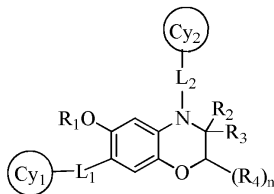
- [0059] 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0060] 추가의 또 다른 양태에 따르면, 특히 L₂가 -(CHR₆)_n-, -C(O)- 또는 -S(O)₂-로부터 선택되고, 'n'은 1 또는 2로부터 선택되는 정수이고 R₆은 수소 또는 알킬로부터 선택되고, 특히 알킬은 메틸인 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0062] 추가의 또 다른 양태에 따르면, 특히 Cy₂가 N, N(H), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로 원자/그룹을 함유하는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 모노사이클릭 환 또는 12원 비사이클릭 환으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0063] 선행 양태에 따르면, Cy₂는 티아졸, 피라진, 테트라하이드로-2H-피란, 모르폴린, 피리미딘, 퀴놀린, 임의로 치환된 피페리딘, 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0064] 선행 양태에 따르면, 임의의 치환체들은 할로젠, 알콕시, 아미노, 시아노, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, -C(O)알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고; 특히 알킬은 메틸이고, 할로젠은 플루오로, 클로로 또는 브로모이고, 알콕시는 메톡시이고, -C(O)알킬은 프로판-1-온이고, 헤테로사이클릴은 피롤리딘-3-올, 3,5-디메틸-1H-피라졸 및 1-메틸-1H-피라졸이다.
- [0065] 추가의 또 다른 양태에 따르면, 특히 R₁이 수소, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬 또는 알킬 치환된 아미노알킬이고, 특히 알킬은 메틸 또는 부틸이고, 알케닐은 프로프-1-엔이고, 하이드록시알킬은 -(CH₂)₂OH 또는 -(CH₂)₃OH이고, 할로알킬은 -CF₃ 또는 -CH₂CF₃이고, 알콕시알킬은 메톡시에틸이고, 아미노알킬은 디메틸아미노에틸인 화학식 I의 화합물이 제공된다.

[0066] 추가의 또 다른 양태에 따르면, 특히 R₁이 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이고, 특히 헤테로사이클릴은 피페리딘이고, 헤테로사이클릴알킬은 모르폴리닐-에틸, 피페리디닐-메틸, 피페리디닐-에틸, 피페라지닐-에틸, 피리딜-메틸, 테트라하이드로피란-메틸 및 피롤리디닐-에틸인 화학식 I의 화합물이 제공된다.

[0067] 추가의 또 다른 양태에 따르면, 특히 R₄가 수소, 알킬, 사이클로알킬, 시아노알킬, 하이드록시알킬 또는 임의로 치환된 할로알킬이고, 특히 알킬은 메틸이고, 사이클로알킬은 사이클로헥실이고, 시아노알킬은 -CH₂CN이고, 하이드록시알킬은 -CH₂OH이고, 임의로 치환된 할로알킬은 -CH₂F, -CH(OH)CF₃ 또는 -C(OH)(OH)CF₃인 화학식 I의 화합물이 제공된다.

[0068] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 입체이성체이다.

[0069] 화학식 Ia



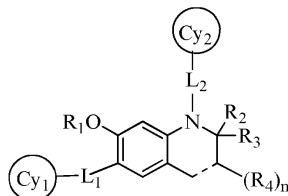
[0070]

[0071] 상기 화학식 Ia에서,

[0072] R₁, R₂, R₃, R₄, Cy₁, Cy₂, L₁, L₂ 및 'n'은 화학식 I에서 정의된 것과 동일하다.

[0073] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 입체이성체이다.

[0074] 화학식 Ib



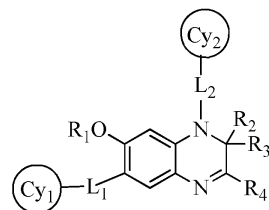
[0075]

[0076] 상기 화학식 Ib에서,

[0077] R₁, R₂, R₃, R₄, Cy₁, Cy₂, L₁, L₂ 및 'n'은 화학식 I에서 정의된 것과 동일하다.

[0078] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 입체이성체이다.

[0079] 화학식 Ic



[0080]

[0081] 상기 화학식 Ic에서,

[0082] R₁, R₂, R₃, R₄, Cy₁, Cy₂, L₁, L₂ 및 'n'은 화학식 I에서 정의된 것과 동일하다.

[0083]

본 발명의 또 다른 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물은, 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 입체이성체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

화합물 번호	IUPAC 명명
1.	4-(4-클로로벤질)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진;
2.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-((5-메톡시피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
3.	6-(3,5-디메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
4.	1-(4-클로로벤질)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;
5.	1-(4-클로로벤질)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온;
6.	4-(1-(4-클로로페닐)에틸)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진;
7.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(1-(피리딘-3-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진;
8.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피라진-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
9.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;
10.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온;
11.	4-(3-클로로페닐)설폰닐)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진;
12.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(피리딘-3-일설폰닐)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진;
13.	N-(4-(4-클로로벤질)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)-3,5-디메틸이속사졸-4-설폰아미드;
14.	1-((4-클로로페닐)설폰닐)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;

[0084]

15.	1-(4-클로로벤조일)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;
16.	2-((7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)메틸)아닐린;
17.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(피리딘-4-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
18.	4-(4-클로로벤질)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
19.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(1-(피리딘-4-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (이성체-1);
20.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(1-(피리딘-4-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (이성체-2);
21.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(피리딘-3-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
22.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(피리딘-2-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
23.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
24.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(1-(피리딘-3-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (이성체-1);
25.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(1-(피리딘-3-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (이성체-2);
26.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-((6-메톡시 피리딘-3-일)메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
27.	6-((7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-3-옥소-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)메틸)니코티노니트릴;
28.	4-((5-클로로피리딘-2-일)메틸)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
29.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;

[0085]

30.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-((5-메톡시피리딘-2-일)메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
31.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(1-(피리딘-2-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
32.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-((6-메틸피리딘-3-일)메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
33.	4-(1-(4-클로로페닐)에틸)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (이성체-1);
34.	4-(1-(4-클로로페닐)에틸)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (이성체-2);
35.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(2-(피리딘-2-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
36.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
37.	1-((5-클로로피리딘-2-일)메틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;
38.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(2-모르폴리노에틸)퀴놀린-2(1H)-온;
39.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(티아졸-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
40.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(1-(피리딘-2-일)에틸)퀴놀린-2(1H)-온;
41.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)퀴놀린-2(1H)-온;
42.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(2-(피리딘-2-일)에틸)퀴놀린-2(1H)-온;
43.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리미딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
44.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리미딘-4-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
45.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;
46.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
47.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
48.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-4,4-디메틸-1-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온;

[0086]

49.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2,2-디메틸-4-(피리딘-3-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
50.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3-메틸-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
51.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3,3-디메틸-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2,4(1H,3H)-디온;
52.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3,3-디메틸-1-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온;
53.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-4-메틸-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
54.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
55.	4-사이클로프로필-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
56.	1-(4-클로로벤질)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;
57.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(퀴놀린-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
58.	1-(5-클로로피리딘-2-일메틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3-메틸퀴놀린-2(1H)-온;
59.	1-(4-클로로페네틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3-메틸퀴놀린-2(1H)-온;
60.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(피페리딘-4-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
61.	6-(6-하이드록시피리딘-3-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
62.	6-(3-사이클로프로필-5-메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
63.	7-메톡시-6-(5-메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
64.	7-메톡시-6-(3-메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
65.	4-(4-클로로벤질)-7-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;

[0087]

66.	6-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
67.	1-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;
68.	3-사이클로헥실-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
69.	3-사이클로헥실-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
70.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-((6-하이드록시피리딘-3-일)메틸)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
71.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-(2-메톡시에톡시)-4-(피리딘-4-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
72.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-하이드록시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
73.	1-((5-클로로피리딘-2-일)메틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온;
74.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린-2(1H)-온;
75.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(2-모르폴리노에톡시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
76.	7-(2-(디메틸아미노)에톡시)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
77.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(피페리딘-4-일메톡시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
78.	7-부톡시-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
79.	7-(알릴옥시)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
80.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(2-하이드록시에톡시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
81.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-7-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-2(1H)-온;

[0088]

82.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(2-(피페라진-1-일)에톡시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
83.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-7-(피리딘-4-일메톡시)퀴놀린-2(1H)-온;
84.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(3-하이드록시프로폭시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
85.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-7-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-2(1H)-온;
86.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(피페리딘-4-일옥시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
87.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)퀴놀린-2(1H)-온;
88.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(2-(피페리딘-4-일)에톡시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
89.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-7-(2-(피롤리딘-3-일)에톡시)퀴놀린-2(1H)-온 하이드로클로라이드;
90.	7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-((1-프로피오닐피페리딘-4-일)메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
91.	7-메톡시-6-(5-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
92.	3-(7-메톡시-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)-4-메틸-1H-피롤-2,5-디온;
93.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀살린-2(1H)-온;
94.	N-(4-(4-클로로벤질)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조 [b][1,4]옥사진-7-일)-3,5-디메틸이속사졸-4-카복사미드;
95.	4-(4-클로로벤질)-7-((3,5-디메틸이속사졸-4-일)아미노)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
96.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(하이드록시메틸)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온;

[0089]

97.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(플루오로메틸)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일)메틸퀴놀린-2(1H)-온;
98.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
98a	1-((5-(브로모피리딘-2-일)메틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시 퀴놀린-2(1H)-온;
99.	1-((5-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)메틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;
100.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-((5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온;
101.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일 메틸)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시에틸)퀴놀린-2(1H)-온;
102.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일 메틸)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시에틸)퀴놀린-2(1H)-온 (이성체-1);
103.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일 메틸)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시에틸)퀴놀린-2(1H)-온 (이성체-2);
104.	6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일 메틸)-3-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디하이드록시에틸)퀴놀린-2(1H)-온;
105.	1-(4-클로로페네틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-4-카보니트릴; 및
106.	2-(1-(4-클로로페네틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)아세트니트릴

[0090]

[0091]

[0092]

[0093]

[0094]

[0095]

[0096]

[0097]

추가 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 신규한 비사이클릭 헤테로사이클릭 유도체의 제조 방법을 제공한다.

화학식 I, Ia, Ib 및 Ic의 화합물은 모든 입체이성체, 거울상이성체 및 부분입체이성체, 및 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화학 구조로부터 예상될 수 있는 약제학적으로 허용되는 염을 구조적으로 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

비대칭 원자에서의 절대 배열은 R 또는 S에 의해 명시된다. 절대 배열이 알려지지 않은 분해된 화합물들은, 이들이 평면 편광을 회전하는 방향에 따라 (+) 또는 (-)에 의해 지정될 수 있다. 특정한 입체이성체가 식별되는 경우, 이는, 상기 입체이성체는 다른 이성체들이 실질적으로 존재하지 않는다는 것을, 즉, 다른 이성체들이 50% 미만, 바람직하게는 20% 미만, 더욱 바람직하게는 5% 미만, 특히 2% 또는 1% 미만으로 회합됨을 의미한다. 따라서 화학식 I의 화합물이 예를 들면 (R)로서 명시되는 경우, 이는, 상기 화합물이 (S) 이성체가 실질적으로 존재하지 않음을 의미하고; 화학식 I의 화합물이 예를 들면 E로서 명시되는 경우, 이는, 상기 화합물이 Z 이성체가 존재하지 않음을 의미하고; 화학식 I의 화합물이 예를 들면 시스 이성체로서 명시되는 경우, 이는, 상기 화합물이 트랜스 이성체가 존재하지 않음을 의미한다.

본 발명에 따르는 또 다른 양태에서, 본 발명의 화학식 I의 화합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제(예를 들면 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제)를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 바람직하게는, 상기 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물을 치료적 유효량으로 포함한다.

본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명의 화학식 I의 화합물 및 적어도 하나의 추가 약제학적으로 허용되는 치료제를 포함하는 약제학적 병용물이 제공된다. 바람직하게는, 상기 추가 약제학적으로 허용되는 치료제는 항암제, 자가면역제, 심혈관계 및/또는 염증제일 수 있다.

달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어들은 본원의 주제가 속해 있는 기술분야의 숙련가들에 의해 통상 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 사용되는 하기 정의들은 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해 제공된다.

"알킬"은 표시된 개수의 탄소 원자들을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 탄화수소 쇄를 지칭하며, 예를 들면, C₁-C₆ 알킬 그룹은 내부에 1 내지 6개(포괄적임)의 탄소 원자를 가질 수 있다. C₁-C₆ 알킬 그룹의 예는 메

틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 이소프로필, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 및 이소헥실을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

- [0098] "알케닐"은 적어도 하나의 $-C=C-$ 를 갖고 표시된 개수의 탄소 원자들을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 탄화수소 쇄를 지칭하며, 예를 들면, C_2-C_6 알케닐 그룹은 내부에 2 내지 6개(포괄적임)의 $-C=C-$ 원자를 가질 수 있다. C_2-C_6 알케닐 그룹의 예는 에틸렌, 프로프-1-엔, 부트-1-엔, 부트-2-엔, 펜트-1-엔, 펜트-2-엔, 헥스-1-엔, 헥스-2-엔 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0099] "알콕시"는 Ak가 위에 정의된 바와 같은 알킬 그룹인 그룹 Ak-O- 또는 -O-Ak를 지칭한다. 알콕시 그룹을 함유하는 예시적인 C_1-C_6 알킬 그룹은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 1-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시 및 t-부톡시를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0100] "알콕시알킬"은 하나 이상의 알콕시 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 지칭하며, 상기 알킬 그룹 및 알콕시 그룹은 위에서 정의한 바와 동일하다. 알콕시알킬 그룹의 대표적인 예는 $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0101] "시아노알킬"은 알킬 그룹의 수소 원자들 중의 하나 이상이 $-CN$ 에 의해 대체된 위에서 정의한 바와 같은 알킬 그룹을 지칭한다. 시아노알킬 그룹의 대표적인 예는 $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-C(CH_2)_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CN$ 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0102] "아릴"은 약 6 내지 14개의 탄소 원자의 임의로 치환된 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 폴리사이클릭 방향족 탄화수소 환 시스템을 지칭한다. C_6-C_{14} 아릴 그룹의 예는 페닐, 나프틸, 비페닐, 안트릴, 비페닐레닐, 및 아세트나프틸을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0103] "사이클로알킬"은 C_3-C_{10} 비방향족, 포화, 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 환 시스템을 지칭한다. C_3-C_{10} 사이클로알킬의 대표적인 예는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로옥틸 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0104] "시아노"는 $-CN$ 그룹을 지칭한다.
- [0105] "하이드록시"는 $-OH$ 그룹을 지칭한다.
- [0106] "아미노"는 $-NH_2$ 그룹을 지칭한다.
- [0107] "아미노알킬"은 알킬 그룹의 수소 원자들 중의 하나 이상이 아미노 그룹으로 대체된 위에서 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 지칭한다. 게다가 상기 아미노 그룹 상의 하나 이상의 수소 원자는 하나 이상의 알킬 그룹에 의해 대체될 수 있다. 아미노알킬 그룹의 대표적인 예는 $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(H)CH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_2N(H)CH_3$, $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0108] "하이드록시알킬"은 알킬 그룹의 수소 원자들 중의 하나 이상이 $-OH$ 그룹으로 대체된 위에서 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 지칭한다. 하이드록시알킬 그룹의 대표적인 예는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 부탄-2-올 및 헥산올을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0109] "할로" 또는 "할로젠"은 $-F$, $-Cl$, $-Br$ 및 $-I$ 를 지칭한다.
- [0110] "할로알킬"은 알킬 그룹의 수소 원자들 중의 하나 이상이 $-F$, $-Cl$, $-Br$ 또는 $-I$ 로 대체된 위에서 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 지칭한다. 할로알킬 그룹의 대표적인 예는 $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2I$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2I$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2I$, $-CH_2CH(Br)CH_3$, $-CH_2CH(Cl)CH_2CH_3$, 및 $-CH(F)CH_2CH_3$ 을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0111] 용어 "헤테로사이클릴"은 "헤테로사이클로알킬" 및 "헤테로아릴"의 정의를 포함한다.
- [0112] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 O, N, S, S(O), S(O)₂, NH 및 C(O)로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 또는 헤테로그룹을 갖는 5 내지 10원의 비방향족, 포화, 모노사이클릭 환 시스템을 지칭한다. 예시적인 헤테로사이클로알킬 그룹은 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,4-디옥

사닐, 테트라하이드로-2H-피란 등을 포함한다.

- [0113] "헤테로아릴"은 산소, 황 및 질소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 불포화, 모노사이클릭, 비사이클릭, 또는 폴리아사이클릭 방향족 환 시스템을 지칭한다. C₅-C₁₂ 헤테로아릴 그룹의 예는 푸란, 티오펜, 인돌, 아자인돌, 옥사졸, 티아졸, 티아디아졸, 이속사졸, 이소티아졸, 이미다졸, 이미다졸-2-온, N-메틸이미다졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피롤, 피롤-2,5-디온, N-메틸피롤, 피라졸, N-메틸피라졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,4-트리아졸, 1-메틸-1,2,4-트리아졸, 1H-테트라졸, 1-메틸테트라졸, 벤족사졸, 벤조티아졸, 벤조푸란, 벤즈이속사졸, 벤즈이미다졸, N-메틸벤즈이미다졸, 아자벤즈이미다졸, 인다졸, 퀴나졸린, 퀴놀린 및 이소퀴놀린을 포함한다. 비사이클릭 헤테로아릴 그룹은, 페닐, 피리딘, 피리미딘 또는 피리다진 환이, 환 내에 1 또는 2개의 헤테로원자, 또는 환 내에 1개의 산소 또는 1개의 황 원자와 함께 1개의 질소 원자, 또는 1개의 O 또는 S 환 원자를 갖는 5 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환에 융합되어 있는 것을 포함한다.
- [0114] "헤테로사이클릴알킬"은 알킬 그룹의 수소 원자 중의 하나 이상이 헤테로사이클릭 그룹으로 대체된 위에서 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 지칭한다. 헤테로사이클릴알킬 그룹의 대표적인 예는 피롤리디닐-1-에틸-, 모르폴리닐-1-에틸-, 피페라지닐-1-에틸-, 피리디닐메틸-, 피페리디닐-메틸, 또는 1-프로필피롤리딘 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0115] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 황, 질소, 또는 산소 원자를 나타낸다.
- [0116] "모노사이클릭 환" 또는 "비사이클릭 환"은 0 내지 4개의 환 탄소 원자가 N, O, S, -C(O)-, -S(O), -NH 및 S(O)₂와 같은 헤테로원자/헤테로그룹으로 대체될 수 있는 포화, 부분 포화 또는 불포화 3 내지 12원 사이클릭 환을 지칭한다. 3 내지 12원 환의 대표적인 예는 사이클로프로필, 사이클로헥실, 이속사졸, 트리아졸, 이미다졸-2-온, 옥시란, 페닐, 피리딜, 피라졸, 피리미딘, 피페리딘, 피페라진, 티아졸, 푸란, 피롤리디닐, 피라진, 피롤-2,5-디온, 퀴놀린, 모르폴린, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘, 테트라하이드로-2H-피란, 2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신, 1H-인다졸 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0117] 용어 "포함하다(comprise)" 또는 "포함하는(comprising)"은 일반적으로 포함하는 의미로, 다시 말해서 하나 이상의 특징 또는 성분의 존재를 허용하는 의미로 사용된다.
- [0118] 용어 "포함하는(including)", 및 "포함하다(include)", "포함하다(includes)" 및 "포함되는(included)"과 같은 기타 형태들의 사용은 제한되지 않는다.
- [0119] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는, 반응 및 예방 조치들 중의 하나 또는 둘 다, 예를 들면, 질환 또는 장애의 발병을 억제 또는 지연시키고 증상 또는 질환 상태의 전적인 또는 부분적인 감소를 달성하기 위해 고안되고/되거나 질환 또는 장애 및/또는 이의 증상을 경감, 호전, 감소 또는 치유하기 위해 고안된 조치들을 포함한다. 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 예방 및/또는 치료 처치를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0120] 본원에서 사용되는 용어 "대상체" 또는 "환자"는 당해 기술분야에 익히 공지되어 있으며, 본원에서는 개, 고양이, 래트, 마우스, 원숭이, 암소, 말, 염소, 양, 돼지, 낙타, 가장 바람직하게는, 사람을 포함하는 포유동물을 지칭하는 것으로 상호교환적으로 사용된다. 몇몇 양태에서, 상기 대상체는 치료를 필요로 하는 대상체 또는 질환 또는 장애를 갖는 대상체이다. 그러나, 다른 양태에서, 상기 대상체는 정상적인 대상체일 수 있다. 당해 용어는 특정 연령 또는 성별을 지칭하지는 않는다. 따라서, 성인 및 신생아 대상체가, 수컷이든 암컷이든, 포함되는 것으로 의도된다.
- [0121] 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 투여되어 치료되어야 하는 질환 또는 병태의 증상들 중의 하나 이상을 어느 정도 완화시키는 화합물 또는 조성물의 충분한 양을 지칭한다. 그 결과는, 질환의 징후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 경감, 또는 생물학적 시스템의 임의의 기타 목적하는 변화일 수 있다. 용어 "치료적 유효량"은 예를 들면 예방적 유효량을 포함한다.
- [0122] "약제학적으로 허용되는"은 일반적으로 안전하고 무독성이며, 생물학적이지만 그외의 바람직하지 않은 것도 아닌 약제학적 조성물을 제조하는데 유용한 것을 의미하며, 이는 수의학적으로 그리고 사람 약제학적 용도에 허용될 수 있는 것을 포함한다.
- [0123] "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되며 모 화합물(parent compound)의 목적하는 약리적 활성을 보유하는 화합물의 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 염을 포함한다. 이러한 염은, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기 산

으로 형성된; 또는 아세트산, 프로피온산, 핵산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 4-메틸비사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록실 나프토산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산 등과 같은 유기 산으로 형성된 산 부가 염을 포함한다.

- [0124] 추가의 또 다른 특별한 양태에서, 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은, 브로모도메인 함유 단백질의 이상(aberrant), 비정상(abnormal) 또는 탈조절성(deregulated) 활성이 질환 및/또는 장애의 병리학 및/또는 증상에 기여하는 질환 및/또는 장애의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 이들 키나아제 중의 하나 이상에 의해 매개되는 이러한 질환 및/또는 장애가 본원에 제공된다.
- [0125] 추가의 또 다른 특별한 양태에서, 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은, 브로모도메인 함유 단백질의 BET 패밀리, 특히 BRD2, BRD3, BRD4 및 BRD-t 단백질의 이상, 비정상 또는 탈조절성 활성이 질환 및/또는 장애의 병리학 및/또는 증상에 기여하는 질환 및/또는 장애의 치료 및/또는 예방에 유용하다.
- [0126] 추가의 또 다른 특별한 양태에서, 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은 사람을 포함하는 동물에서 브로모도메인과 관련된 질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 유용하다.
- [0127] 추가의 또 다른 특별한 양태에서, 브로모도메인 억제제가 처방되는 질환 또는 질환 병태의 치료 방법은 본 발명에 따르는 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0128] 추가의 또 다른 특별한 양태에서, 브로모도메인 억제제가 처방되는 질환 또는 질환 병태는 자가면역, 염증 또는 암이다.
- [0129] 브로모도메인 억제제는, 전신 또는 조직 염증; 감염 또는 저산소증에 대한 염증 반응; 세포 활성화 및 증식, 지질 대사, 섬유증과 관련된 각종 질환 또는 병태의 치료에, 그리고 바이러스 감염의 예방 및 치료에 유용한 것으로 여겨진다.
- [0130] 브로모도메인 억제제는, 류머티스 관절염(rheumatoid arthritis), 골관절염(osteoarthritis), 급성 통풍(acute gout), 건선(psoriasis), 전신성 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease)(크론병(Crohn's disease) 및 궤양성 대장염(Ulcerative colitis)), 천식(asthma), 만성 폐쇄성 기도 질환(chronic obstructive airways disease), 폐렴(pneumonitis), 심근염(myocarditis), 심낭염(pericarditis), 근염(myositis), 습진(eczema), 피부염(dermatitis), 탈모(alopecia), 백반증(vitiligo), 수포성 피부 질환(bullous skin diseases), 신염(nephritis), 혈관염(vasculitis), 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 우울증(depression), 망막염(retinitis), 포도막염(uveitis), 공막염(scleritis), 간염(hepatitis), 췌장염(pancreatitis), 원발성 담즙성 간경화증(primary biliary cirrhosis), 경화성 담관염(sclerosing cholangitis), 에디슨병(Addison's disease), 뇌하수체염(hypophysitis), 갑상선염(thyroiditis), 제I형 당뇨병(type I diabetes) 및 이식된 장기의 급성 거부반응과 같은 매우 다양한 만성 자가면역 및 염증 병태의 치료에 유용할 수 있다.
- [0131] 브로모도메인 억제제는, 급성 통풍(acute gout), 거대세포 동맥염(giant cell arteritis), 루푸스 신염(lupus nephritis)을 포함하는 신염, 사구체신염(glomerulonephritis)과 같은, 장기 침범된(organ involvement) 혈관염, 거대세포 동맥염(giant cell arteritis)을 포함하는 혈관염, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 결절성 다발성 동맥염(Polyarteritis nodosa), 베케트병(Behcet's disease), 가와사키병(Kawasaki disease), 타카야수 동맥염(Takayasu's Arteritis), 장기 침범된 혈관염 및 이식된 장기의 급성 거부반응과 같은 매우 다양한 급성 염증 병태의 치료에 유용할 수 있다.
- [0132] 브로모도메인 억제제는, 패혈증(sepsis), 패혈 증후군(sepsis syndrome), 패혈성 쇼크(septic shock), 내독소혈증(endotoxaemia), 전신성 염증 반응 증후군(SIRS: systemic inflammatory response syndrome), 다장기 기능 장애 증후군(multi-organ dysfunction syndrome), 독소성 쇼크 증후군(toxic shock syndrome), 급성 폐 손상(acute lung injury), ARDS(성인 호흡곤란 증후군(adult respiratory distress syndrome)), 급성 신부전(acute renal failure), 전격성 간염(fulminant hepatitis), 화상(burns), 급성 췌장염(acute pancreatitis), 수술 후 증후군(post-surgical syndromes), 사르코이드증(sarcoidosis), 헤르스하이머 반응(Herxheimer reactions), 뇌염(encephalitis), 척수염(myelitis), 뇌수막염(meningitis), 말라리아(malaria), 및 인플루엔자와 같은 바이

러스 감염과 관련된 SIRS, 대상포진(herpes zoster), 단순 포진(herpes simplex) 및 코로나바이러스(coronavirus)와 같은, 세균, 바이러스, 진균, 기생충 또는 이들의 독성으로의 감염에 대한 염증성 반응을 수반하는 질환 또는 병태의 예방 및 치료에 유용할 수 있다.

- [0133] 브로모도메인 억제제는, 심근 경색증(myocardial infarction), 뇌혈관 허혈(cerebro-vascular ischaemia)(뇌졸중(stroke)), 급성 관상 증후군(acute coronary syndromes), 신장 재관류 손상, 장기 이식, 관상동맥 우회술(coronary artery bypass grafting), 심폐 우회 방법(cardio-pulmonary bypass procedures), 폐, 신장, 간, 위장 또는 말초 사지(peripheral limb) 색전증(embolism)과 같은, 허혈-재관류 손상(ischaemia-reperfusion injury)과 관련된 병태의 예방 및 치료에 유용할 수 있다.
- [0134] 브로모도메인 억제제는, 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia), 죽상동맥경화증(atherosclerosis) 및 알츠하이머병과 같은, APO-A1의 조절을 통한 지질 대사의 장애의 치료에 유용할 수 있다.
- [0135] 브로모도메인 억제제는 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 수술 후 협착(post-operative stricture), 켈로이드 형성(keloid formation), 피부경화증(scleroderma) 및 심장 섬유증(cardiac fibrosis)과 같은 섬유증 병태의 치료에 유용할 수 있다.
- [0136] 브로모도메인 억제제는 포진 바이러스(herpes virus), 인간 유두종 바이러스(human papilloma virus), 아데노 바이러스(adenovirus) 및 폭스바이러스(poxvirus) 및 기타 DNA 바이러스와 같은 바이러스 감염의 예방 및 치료에 유용할 수 있다. 브로모도메인 억제제는 혈액 종양; 폐, 유방 및 결장 암종, 정중선 암종(midline carcinomas), 간염성, 간, 신장을 포함하는 상피 종양; 및 신경 종양을 포함하는 암의 치료에 유용할 수 있다.
- [0137] 하나의 양태에서 브로모도메인 억제제가 처방되는 질환 또는 병태는, 패혈증, 화상, 췌장염, 중증 외상(major trauma), 출혈 및 허혈과 같은 전신성 염증 반응 증후군과 관련된 질환으로부터 선택된다. 당해 양태에서 상기 브로모도메인 억제제는 급성 폐 손상, ARDS, 급성 신장, 간, 심장 및 위장 손상의 발병률 및 사망률을 포함하는, SIRS, 쇼크의 발병, 다장기 기능장애 증후군의 발병 빈도를 저하시키기 위해 진단 시점에 투여될 것이다.
- [0138] 또 다른 양태에서 상기 브로모도메인 억제제는, 고위험의 패혈증, 출혈, 광범위한 조직 손상, SIRS 또는 MODS(다장기 기능장애 증후군)와 관련된 수술 또는 기타 절차 이전에 투여될 것이다.
- [0139] 특별한 양태에서 브로모도메인 억제제가 처방되는 질환 또는 병태는 패혈증, 패혈 증후군, 패혈성 쇼크 및 내독소혈증이다. 또 다른 양태에서, 상기 브로모도메인 억제제는 급성 또는 만성 췌장염의 치료를 위해 처방된다. 또 다른 양태에서 상기 브로모도메인은 화상의 치료를 위해 처방된다. 하나의 양태에서 브로모도메인 억제제가 처방되는 질환 또는 병태는 단순포진 감염 및 재활성화, 구순 발진(cold sores), 대상포진 감염 및 재활성화, 수두(chickenpox), 싱글즈(shingles), 인간 유두종 바이러스, 자궁경부 종양(neoplasia); 급성 호흡기 질환을 포함하는 아데노바이러스 감염; 우두 및 천연두 및 아프리카 돼지 열 바이러스(African swine fever virus)와 같은 폭스바이러스 감염으로부터 선택된다. 하나의 특별한 양태에서 브로모도메인 억제제는 피부 또는 자궁경부 상피의 인간 유두종 바이러스 감염의 치료를 위해 처방된다.
- [0140] 용어 "브로모도메인 억제제가 처방되는 질환 또는 병태"는 상기 질환 상태들 각각 또는 전부를 포함하도록 의도된다.
- [0141] 치료요법에서 사용하기 위해, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 미가공 화합물로서 투여될 수 있지만, 상기 활성 성분은 약제학적 조성물로서 존재하는 것이 일반적이다.
- [0142] 용어 "치료적 유효량"은, 연구원, 의사, 의사 또는 기타 임상가에 의해 탐구되는 조직, 신체, 동물 또는 사람의 생물학적 또는 의학적 반응을 끌어낼 본 발명의 화합물의 양을 의미한다.
- [0143] 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은, 본 발명의 화합물이 유용할 수 있는 질환 또는 병태의 치료/예방/억제 또는 호전에 사용되는 기타 약물들과 병용될 수 있다. 이러한 기타 약물들은, 본 발명의 화합물과 동시에 또는 연속으로, 통상 사용되는 경로에 의해 통상 사용되는 양으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 기타 약물들과 동시에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물 이외에도 이러한 기타 약물들을 함유하는 약제학적 조성물이 또한 바람직할 수 있다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 이외에도 하나 이상의 기타 활성 성분을 또한 함유하는 것들을 포함한다.
- [0144] 본 발명의 약제학적 조성물은, 바람직하게는 경구 투여될 수 있는, 이의 의도된 투여 경로와 호환되도록 제형화될 수 있다. 예를 들면 본 발명의 약제학적 조성물은, 에어로졸 또는 무수 산제와 같이, 흡입에 의한 투여를

위해 제형화되거나; 정제, 캡슐제, 겔제, 시럽제, 현탁제, 에멀전제, 엘릭시르제, 용액제, 산제 또는 과립제 형태로의 경구 투여를 위해 제형화되거나; 좌제와 같이, 직장 또는 질 투여를 위해 제형화되거나; 또는 멸균 용액제, 현탁제 또는 에멀전제와 같이 (정맥내, 피하, 근육내, 혈관내, 또는 주입을 포함하는) 비경구 주사를 위해 제형화될 수 있다.

[0145] 본 발명의 화합물은, 예를 들면, 코아세르베이션(coacervation) 기술에 의해 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들면, 하이드록시메틸 셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 각각에, 콜로이드형 약물 전달 시스템(예를 들면, 리포솜, 알부민 마이크로스피어, 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐)에 또는 매크로에멀전에 포집될 수도 있다. 이러한 기술은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 기재되어 있다.

[0146] 본 발명에 따르는 화학식 I의 비사이클릭 헤테로사이클릭 유도체는, 아래의 일반적인 방법 및 과정을 사용하여, 용이하게 입수가 가능한 출발 물질들로부터 제조될 수 있다. 통상의 또는 바람직한 실험 조건들(즉, 반응 온도, 시간, 시약의 몰, 용매 등)이 제공되는 경우, 별도의 언급이 없는 한 기타 실험 조건들이 또한 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 가변적일 수 있지만, 이러한 조건은 통상의 최적화 과정을 사용하여 당해 기술분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다. 본 발명에 따르는 공정의 세부사항은 아래 언급된 실시예 섹션에 상세되어 있다.

[0147] 추가의 측면에서, 본 발명의 화합물은, 이러한 화합물들을 구성하는 원자들 중의 하나 이상에서 비정상적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수도 있다. 예를 들면, 본 발명은 또한, 상기 화합물의 하나 이상의 원자들이, 원자에 대해 현재 일반적으로 발견되는 소정의 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 것을 제외하고는, 본원에 인용된 것과 동일한 본 발명의 동위원소 표지된 변형태들을 포괄한다. 명시된 바와 같이 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소들은 본 발명의 화합물의 범주, 및 이의 용도 내에서 고려된다. 본 발명의 화합물에 도입될 수 있는 예시적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예를 들면 ²H("D"), ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I 및 ¹²⁵I를 포함한다. 동위원소 표지된 본 발명의 화합물은, 동위원소 표지되지 않은 시약 대신 동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써, 아래의 본원의 반응식 및/또는 실시예에 기재된 바와 유사한 다음의 절차들에 의해 일반적으로 제조될 수 있다.

[0148] 명세서 전체에서 사용된 약어는 이들의 특수한 의미와 함께 본원의 하기에 요약될 수 있다.

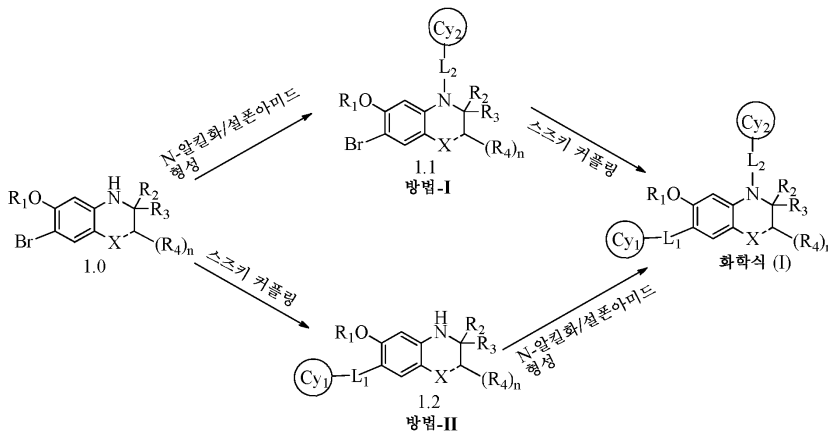
[0149] MeOH-메탄올; EtOH-에탄올; DME-1,2-디메톡시에탄; CHCl₃-클로로포름; DCM-디클로로메탄; DMF-N,N-디메틸포름아미드; DMSO-디메틸설폭사이드; CDCl₃-중소소화된 클로로포름; EtOAc-에틸아세테이트; CH₃CN-아세토니트릴; THF-테트라하이드로퓨란; TEA-트리에틸아민; DIPEA-디이소프로필에틸아민; TFA-트리플루오로아세트산; AcOH-아세트산; AlCl₃-염화알루미늄; AlBr₃-브롬화알루미늄; Br₂-브롬; NBS-N-브로모석신이미드; NCS-N-클로로석신이미드; MeI-메틸 요오다이드; KI-요오드화칼륨; TPP-트리페닐 포스핀; NaOAc-나트륨 아세테이트; KOAc-칼륨 아세테이트; Na₂SO₄-황산나트륨; H₂SO₄-황산; HNO₃-질산; HBr-브롬화수소산; NaHCO₃-중탄산나트륨; KHCO₃-중탄산칼륨; Na₂CO₃-탄산나트륨; K₂CO₃-탄산칼륨; Cs₂CO₃-탄산세슘; NaH-수소화나트륨; t-BuOK-칼륨 3급-부톡사이드; LDA-리튬 디이소프로필아미드; n-BuLi-n-부틸리튬; DIAD-디이소프로필아조디카복실레이트; BBr₃-삼브롬화붕소; NMP-N-메틸 피롤리딘; DAST-디에틸아미노설포트리플루오라이드; AgBF₄-테트라플루오로붕산은; NaN₃-나트륨 아지드; CuI-요오드화구리(I); SnCl₂·2H₂O-염화제일주석 이수화물; NaBH₄-나트륨 보로하이드라이드; NaCNBH₃-나트륨 시아노보로하이드라이드; (BOC)₂O-디-3급-부틸디카보네이트; EDC.HCl-1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드; HOBt-1-하이드록시벤조트리아졸; POCl₃-옥시염화인; SOCl₂-티오닐 클로라이드; AcCl-아세틸 클로라이드; Ac₂O-아세트산 무수물; NH₄Cl-염화암모늄; NiCl₂-염화니켈; H₂O₂-과산화수소; NaOEt-나트륨 에톡사이드; NaOMe-나트륨 메톡사이드; NaOH-수산화나트륨; KOH-수산화칼륨; HCl-염산; Pd(pph₃)₄-테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0); Pd(dppf)Cl₂-[1,1'-비스(디페닐 포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물; Pd(OAc)₂-팔라듐(II)아세테이트; BINAP-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌; TMS-CF₃-(트리플루오로메틸)트리메틸실란; TBAF-테트라부틸암모늄 플루오라이드; KCN-시아노화칼륨; Pd/C-활성탄 상의 팔라듐; H₂O-물; Fe-철 분말; ML-밀리리터; TLC-박막 크로마토그래피; RT-실온; h-시간; N-노르말농도; M-몰농

도; s-일중항; d-이중항; t-삼중항; m-다중항; ¹H NMR-양자 핵 자기 공명; MS-질량 분광법; LC-액체 크로마토그래피; H-양자; MHz-메가헤르츠; Hz-헤르츠; ppm-백만분율; Bs-넓은 일중항(broad singlet); ES-전기 분무; Conc-농축됨; g-그램, 및 Mmol-밀리몰.

[0150] **일반적인 반응식:**

[0151] 하나의 측면에서 본 발명은 화학식 I의 비사이클릭 헤테로사이클릭 유도체의 제조에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물의 일반적인 제조 방법이 본원에 기재되어 있다.

[0152] **반응식-I:**



[0153]

[0154] 반응식-I에서, 화학식-I의 화합물은 2개 방법으로 제조한다:

[0155] **방법-I:** N-알킬화/설포나미드 형성 및 이어서 스즈키 커플링.

[0156] **방법-II:** 스즈키 커플링 및 이어서 N-알킬화/설포나미드 형성.

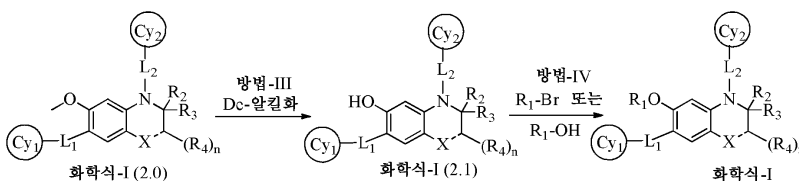
[0157] N-알킬화/설포나미드 형성:

[0158] 화학식-1.0의 화합물 및 화학식-1.2의 화합물은 적합한 용매(예를 들면, ACN, DMF, DCM, THF, 디옥산 등) 및 적합한 염기(예를 들면, Cs₂CO₃, t-BuOK, K₂CO₃, Na₂CO₃, 피리딘 등)의 존재하에 약 0°C 내지 50°C의 온도에서 약 2 내지 48시간 동안 설포닐 클로라이드/설포네이트/알킬할라이드 유도체에 의해 N-알킬화/설포닐화되어, 각각 화학식-1.1의 화합물 및 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다.

[0159] 스즈키 커플링(Suzuki Coupling):

[0160] 화학식 I의 화합물 및 화학식-1.2의 화합물은, 적합한 용매(예를 들면, DME/H₂O, 1,4-디옥산/H₂O, DMF, DMSO 등), 적합한 염기(예를 들면, Na₂CO₃, K₂CO₃, KOAc 등) 및 적합한 Pd 촉매(예를 들면, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dppf)₂Cl₂ 등)의 존재하에 약 60°C 내지 150°C의 온도에서 약 2 내지 24시간 동안 화학식-1.1의 화합물 및 화학식-1.0의 화합물을 각각 Cy₁-보론산/에스테르와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0161] **반응식-II:**



[0162]

[0163] 방법-III: (탈알킬화):

[0164] 화학식-I(2.0)의 화합물을 적합한 용매(예를 들면, DCM, CHCl₃, DCE 또는 1,4-디옥산 등)의 존재하에 약 -78°C 내지 35°C의 온도에서 약 2 내지 24시간 동안 강산(예를 들면, BBr₃, HCl, HBr 등)으로 처리하여 화학식-

I(2.1)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0165] **방법-IV:** 당해 방법은 아래에 제공된 또 다른 절차들 중의 임의의 절차에서 수행할 수 있다.

[0166] **O-알킬화:** 화학식-I(2.1)의 화합물을 적합한 용매(예를 들면, DMF, ACN, THF, 디옥산 등) 및 적합한 염기(예를 들면, NaH, Cs₂CO₃, t-BuOK, K₂CO₃, Na₂CO₃, 피리딘 등)의 존재하에 약 20°C 내지 120°C의 온도에서 약 2 내지 48시간 동안 R₁-Br에 의해 O-알킬화시켜 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다.

[0167] **미츠노부(Mitsunobu) 또는 미츠노부-타입 반응:** 화학식-I(2.1)의 화합물을 트리페닐포스핀의 존재하에, DIAD 또는 DEAD와 같은 적합한 시약의 존재하에 적합한 용매(예를 들면, 디에틸 에테르, THF 등) 중에서 약 0°C 내지 35°C의 온도에서 약 8 내지 24시간 동안 R₁-OH로 처리하여 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다.

[0168] **실시예**

[0169] 본 발명은 선행하는 예들 중의 특정한 것에 의해 예시되기는 하지만, 본 발명은 이에 의해 한정되는 것으로 이해되지 않으며, 오히려, 본 발명은 위에 기재된 바와 같은 포괄적인 영역을 포함한다. 각종 변형태들 및 양태들이 이의 요지 및 범주로부터 벗어나지 않고도 생성될 수 있다.

[0170] 아래에 기재된 실시예에 제공된 MS 데이터는 다음과 같이 획득되었다:

[0171] 질량 스펙트럼: LC/MS 애질런트 6120 쿼드러폴 LC/MS(LC/MS Agilent 6120 Quadrupole LC/MS).

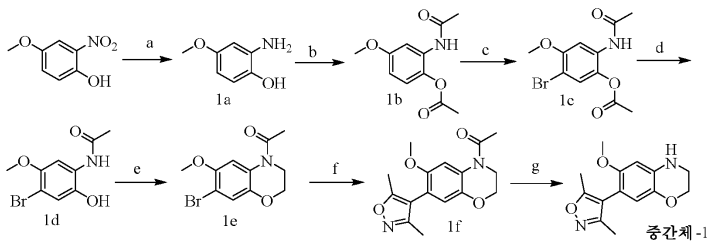
[0172] 아래에 기재된 실시예에 제공된 NMR 데이터는 다음과 같이 획득되었다:

[0173] ¹H-NMR: 배리언 400 MHz(Varian 400 MHz).

[0174] 마이크로파 화학은 CEM 익스플로러(CEM Explorer)에서 수행되었다.

[0175] 본 발명에 따르는 화합물들의 제조 방법에 관여하는 각종 중간체들의 일반적인 합성을 포함하는, 화학식 I의 화합물의 절차가 아래에 단계별로 상세히 기재되어 있다.

[0176] **중간체-1:** 7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성



[0177]

[0178] **단계-a:** 2-아미노-4-메톡시페놀의 합성

[0179] MeOH(50mL) 중의 4-메톡시-2-니트로페놀(5.0g, 29.58mmol)의 용액에 10% Pd-C(2.5g)를 첨가하고 H₂ 풍선 압력하에 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 셀라이트 층(celite bed)을 통해 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 상기 여액을 농축하여 상기 표제 생성물을 황백색(off white) 고체로서 획득하였다(4.0g, 97%). 상기 조약한 생성물을 추가의 정제 없이 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 6.75–6.60 (m, 1H), 6.40–6.28 (m, 1H), 6.25–6.15 (m, 1H), 3.75–3.60 (bs, 3H);

LC-MS: m/z 140.1 (M+1)⁺.

[0180]

[0181] **단계-b:** 2-아세트아미도-4-메톡시페닐아세테이트의 합성

[0182] THF(130mL) 중의 2-아미노-4-메톡시페놀(5g, 35.97mmol)의 빙냉된 용액에 트리에틸아민(25mL, 179.85mmol)을 첨가하고 10분 동안 교반한 다음 아세틸 클로라이드(7.7mL, 107.91mmol)를 첨가하였다. 이어서 상기 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반을 허용하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 NaHCO₃ 용액(pH ~8 이하)으로 급냉(quenching)시키고 EtOAc(200mL×2)로 추출하였다. 상기 합한 유기 층들을 물(200mL), 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜 잔여물을 획득하였다. 상기 잔여물을 추가의 정제

없이 다음 단계에서 직접 사용하였다(5.0g, 62%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90–7.75 (bs, 1H), 7.25–7.10 (m, 1H), 7.05–6.95 (m, 1H), 6.70–6.60 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 224.1 (M+1)⁺.

[0183]

단계-c: 2-아세트아미도-5-브로모-4-메톡시페닐아세테이트의 합성

[0184]

DMF(65mL) 중의 2-아세트아미도-4-메톡시페닐 아세테이트(5.0g, 22.42mmol)의 빙냉된 용액에 N-브로모석신이미드(4.79g, 26.90mmol)를 분획별로 첨가하고 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 쇠빙(crushed ice) 위로 붓고, 분리된 고체들을 여과하고, 물로 세척하고 감압하에 건조시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다(4.0g, 59%).

[0185]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20–7.10 (bs, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 302.0 (M+1)⁺.

[0186]

단계-d: N-(4-브로모-2-하이드록시-5-메톡시페닐)아세트아미드의 합성

[0187]

MeOH(10mL) 중의 2-아세트아미도-5-브로모-4-메톡시페닐 아세테이트(1.0g, 3.29mmol)의 용액에 탄산칼륨(1.36g, 9.86mmol)을 분획별로 첨가하고 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 쇠빙 위로 붓고, 분리된 고체들을 여과하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다(0.7g, 81%).

[0188]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.70 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 262.0 (M+1)⁺.

[0189]

단계-e: 1-(7-브로모-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에타논의 합성

[0190]

DCM(7.5mL) 및 CH₃CN(4.5mL) 중의 N-(4-브로모-2-하이드록시-5-메톡시페닐)아세트아미드(0.60g, 2.30mmol)의 용액에 1,2-디브로모에탄(0.8mL, 9.23), NaOH(0.37g, 9.23mmol), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(0.12g)를 첨가하고 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 물(80mL)로 희석하고 EtOAc(200mL)로 추출하였다. 상기 유기 층을 물(200mL), 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.5g, 75%).

[0191]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.05–7.80 (bs, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.21 (t, *J*=4.4 Hz, 2H), 3.83 (t, *J*=4.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 288.0 (M+1)⁺.

[0192]

단계-f: 1-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에타논의 합성

[0193]

1,2-DME(4.5mL) 및 H₂O(1.5mL) 중의 1-(7-브로모-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에타논(0.45g, 1.57mmol)의 용액에 3,5-디메틸이속사졸보론산(0.66g, 4.72mmol), 탄산나트륨(0.42g, 3.93mmol)을 첨가하고 질소 퍼징(purging)에 의해 20분 동안 탈기시켰다. 이어서 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0)(0.09g, 0.078mmol)을 첨가하고 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜 잔여물을 수득하였다. 상기 수득한 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다(0.3g, 66%).

[0194]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.00–7.80 (bs, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.23 (t, *J*=4.4 Hz, 2H), 3.87 (t, *J*=4.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 303.1 (M+1)⁺.

[0195]

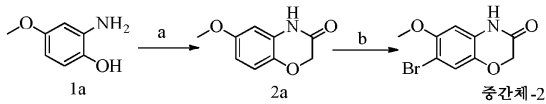
단계-g: 7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성

[0196]

MeOH(3mL) 및 H₂O(1mL) 중의 1-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에타논(0.3g, 0.99mmol)의 용액에 KOH(0.35g, 6.35mmol)를 첨가하고 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 수득한 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다(0.2g, 77%); LC-MS: *m/z* 261.1 (M+1)⁺.

[0197]

[0198] **중간체-2:** 7-브로모-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성



[0199] **단계-a:** 6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성

[0201] CH₃CN(50mL) 중의 2-아미노-4-메톡시페놀(4g, 28.77mmol)의 빙냉된 용액에 K₂CO₃(12.0g, 86.33mmol)을 첨가하고 10분 동안 교반하고 이어서 2-클로로아세틸 클로라이드(3.43g, 57.55mmol)를 첨가하였다. 이어서 상기 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반을 허용하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응을 농축시키고 빙냉수로 처리하여 상기 고체를 분쇄하였다. 상기 분리된 고체들을 여과하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켰다(4.1g, 78%).

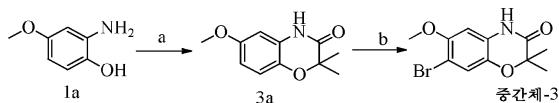
[0202] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.61 (bs, 1H), 6.87–6.85 (m, 1H), 6.50–6.47 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.68 (s, 3H); LC-MS: m/z 178.2 (M-1)⁺.

[0203] **단계-b:** 7-브로모-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성

[0204] DMF(50mL) 중의 6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(4.0g, 22.9mmol)의 빙냉된 용액에 N-브로모석신이미드(10.17g, 58.0mmol)를 분획별로 첨가하고 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 빙수 위로 붓고, 분리된 고체들을 여과하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켰다(4.0g, 70%).

[0205] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.72 (bs, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); LC-MS: m/z 257.0 (M-1)⁺.

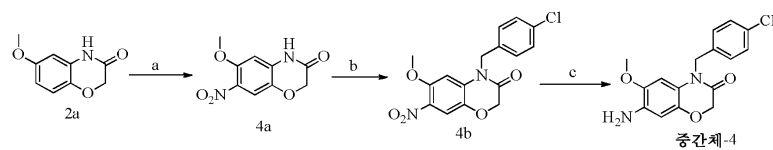
[0206] **중간체-3:** 7-브로모-6-메톡시-2,2-디메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성



[0207] 제조 방법은 중간체-2에 대해 기재된 방법과 유사하다. 상기 목적하는 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.09g, 60%).

[0209] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.64 (bs, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.37 (s, 6H).

[0210] **중간체-4:** 7-아미노-4-(4-클로로벤질)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성



[0211] **단계-a:** 6-메톡시-7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성

[0213] AcOH(1.8mL) 중의 6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(0.60g, 3.35mmol)의 빙냉된 용액에 70% HNO₃(0.6mL)을 적가하고 RT에서 15분 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 빙수(100g)로 붓고, 분리된 고체들을 여과하고, 물로 세척하고 감압하에 건조시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다(0.60g, 80%).

[0214] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (bs, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). LC-MS: m/z 223.1 (M-1)⁺.

[0215] **단계-b:** 4-(4-클로로벤질)-6-메톡시-7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성

[0216] DMF(6mL) 중의 6-메톡시-7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(0.60g, 2.67mmol)의 용액에 K₂CO₃(1.06g, 7.68mmol)을 첨가하고, 이어서 4-클로로벤질 브로마이드(0.41g, 2.00mmol)를 첨가하고, 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 빙수(100g)로 붓고, 분리된 고체들을 여과하고, 상기 고체를 물로 완전히 세척하고 감압하에 건조시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다(0.48g, 51%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

[0217]

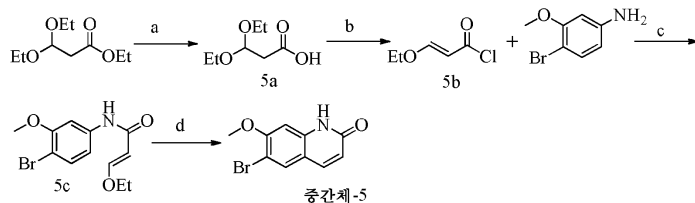
[0218] **단계-c:** 7-아미노-4-(4-클로로벤질)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성

[0219] EtOH(5mL) 및 물(2.5mL) 중의 4-(4-클로로벤질)-6-메톡시-7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(0.48g, 1.38mmol)의 용액에 RT에서 NH₄Cl(0.22g, 4.14mmol)을 첨가하고 이어서 Fe 분말(0.39g, 7.00mmol)을 첨가하고 100℃에서 2시간 동안 환류시켰다. 이어서 상기 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 EtOAc(200mL)로 세척하였다. 상기 유기 층을 중탄산나트륨 수용액(50mL), 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 실리카 겔(100 내지 200메쉬) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 수득하였다(0.20g, 46%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.60 (s, 3H); LC-MS: m/z 319.1 (M+1)⁺.

[0220]

[0221] **중간체-5:** 6-브로모-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온의 합성



[0222]

[0223] **단계-a:** 3,3-디에톡시프로판산의 합성

[0224] 물(32mL) 중의 에틸 3,3-디에톡시프로파노에이트(15.0g, 78.88mmol)의 교반된 용액에 NaOH(4.10g, 102.6mmol)를 첨가하고 110℃로 1.5시간 동안 가열하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, 수성 3N HCl에 의해 pH ~3으로 산성화시키고 EtOAc(500mL×2)로 추출하였다. 상기 유기 층을 물(200mL), 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다(11.50g, 91%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.20 (s, 1H), 4.81 (t, J=5.9 Hz, 1H), 3.58-3.59 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.09 (t, J=7.3 Hz, 6H).

[0225]

[0226] **단계-b:** 3-에톡시아크릴로일 클로라이드의 합성

[0227] 3,3-디에톡시프로판산(5.00g, 31.05mmol)의 빙냉된 화합물에 티오닐 클로라이드(10.0mL, 142.9mmol)를 10분의 기간에 걸쳐 첨가하고 80℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 농축하고 감압하에 건조시켜 상기 표제 생성물을 짙은 갈색 액체로서 수득하였다(3.0g, 73%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.50 (d, J=12.2 Hz, 1H), 5.14 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.94 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.24 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[0228]

[0229] **단계-c:** (E/Z)-N-(4-브로모-3-메톡시페닐)-3-에톡시아크릴아미드의 합성

[0230] 피리딘(20mL) 중의 4-브로모-3-메톡시아닐린(3.00g, 14.85mmol)의 빙냉된 용액에 (E/Z)-3-에톡시아크릴로일 클로라이드(2.98g, 22.27mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하고 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 빙냉수로 희석하고 EtOAc(150mL×2)로 추출하였다. 상기 합한 유기 층을 수성 1N

HCl(100mL), 물(150mL), 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다(3.20g, 72%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.86 (s, 1H), 7.54–7.42 (m, 3H), 7.12–7.08 (m, 1H), 5.50 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.95 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.3 Hz, 3H); LC-MS: m/z 301.1 (M+1)⁺.

[0231]

단계-d: 6-브로모-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0232]

농축 H₂SO₄(30mL) 중의 (E/Z)-N-(4-브로모-3-메톡시페닐)-3-에톡시아크릴아미드(3.0g, 10.0mmol)의 용액을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 빙수 위로 붓고, 분리된 고체들을 여과하고, 상기 고체를 물로 완전히 세척하고 감압하에 건조시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다(2.08g, 82%).

[0233]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.70

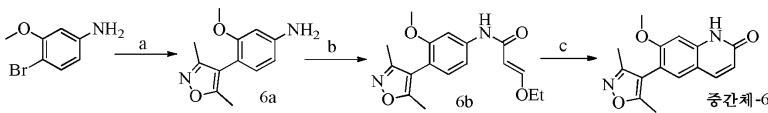
(bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, J=9.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.36 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H);

LC-MS: m/z 256.0 (M+1)⁺.

[0234]

중간체-6: 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0235]



[0236]

단계-a: 4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-메톡시아닐린의 합성

[0237]

당해 단계의 공정은 중간체-1의 단계-f를 채용하였다. 상기 목적하는 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.6g, 60%).

[0238]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.78

(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.30–6.19 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); LC-

MS: m/z 219.2 (M+1)⁺.

[0239]

단계-b: (E)-N-(4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-메톡시페닐)-3-에톡시아크릴아미드의 합성

[0240]

당해 단계의 공정은 중간체-5의 단계-c를 채용하였다. 상기 목적하는 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.4g, 46%).

[0241]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.85

(s, 1H), 7.52–7.48 (m, 2H), 7.22–7.21 (m, 1H), 7.11–7.09 (m, 1H), 5.53 (d, J=12.2 Hz, 2H),

3.98–3.93 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.30–1.22 (m, 2H); LC-MS: m/z

317.2 (M+1)⁺.

[0242]

단계-c: 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0243]

당해 단계의 공정은 중간체-5의 단계-d를 채용하였다. 상기 목적하는 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.2g, 59%);

[0244]

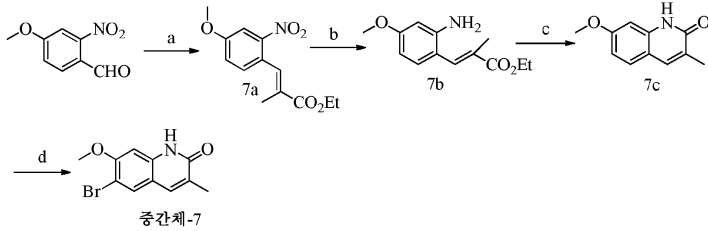
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.76

(bs, 1H), 7.82 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.35 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H),

2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LC-MS: m/z 271.1 (M+1)⁺.

[0245]

[0246] **중간체-7:** 6-브로모-7-메톡시-3-메틸퀴놀린-2(1H)-온의 합성



[0247]

[0248] **단계-a:** (E)-에틸 3-(4-메톡시-2-니트로페닐)-2-메틸아크릴레이트의 합성

[0249] 0℃에서 THF(20mL) 중의 수소화나트륨(0.44g, 11.04mmol)의 교반된 용액에 4-메톡시-2-니트로벤즈알데히드(1.0g, 5.52mmol) 및 에틸-2-(트리페닐 포스포라닐리덴)프로파노에이트(2.0g, 5.52mmol)를 첨가하고, RT에서 4시간 동안 교반을 허용하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(200mL×2)로 추출하였다. 상기 합한 유기 층들을 물(200mL), 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 실리카 겔(100 내지 200메쉬)로 정제하여 상기 표제 생성물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.33g, 22%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ
7.83 (s, 1H), 7.63 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.28 (q, J=7.3 Hz, 2H),
3.90 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.35 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0250]

[0251] **단계-b:** (E)-에틸 3-(2-아미노-4-메톡시페닐)-2-메틸아크릴레이트의 합성

[0252] MeOH(10mL) 중의 (E)-에틸 3-(4-메톡시-2-니트로페닐)-2-메틸아크릴레이트(0.33g, 1.23mmol)의 용액에 농축 HCl(2.0mL) 및 SnCl₂·2H₂O(1.46g, 6.05mmol)를 첨가하고 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 상기 여액을 농축하였다. 상기 잔여물을 물로 희석하고 EtOAc(200mL×2)로 추출하였다. 상기 합한 유기 층들을 물(200mL), 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 상기 잔여물을 실리카 겔(100 내지 200메쉬)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 상기 표제 생성물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.2g, 69%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.50 (s, 1H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.19 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.24 (bs, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.25 (d, J=6.8 Hz, 3H); LC-MS: m/z 236.2 (M+1)⁺.

[0253]

[0254] **단계-c:** 7-메톡시-3-메틸퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0255] 디옥산·HCl(4mL) 중의 (E)-에틸 3-(2-아미노-4-메톡시페닐)-2-메틸아크릴레이트(0.13g, 0.55mmol)의 용액을 100℃에서 밀봉된 튜브 내에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 RT로 허용하고 농축시키고, 차가운 NaHCO₃ 수용액으로 중화시켰다. 상기 잔여물을 EtOAc(200mL×2)로 2회 추출하였다. 상기 합한 유기 층들을 물(200mL), 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 농축시켜 상기 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.06g, 58%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.59 (bs, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.3 Hz, 1H),
6.79-6.75 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LC-MS: m/z 190.2 (M+1)⁺.

[0256]

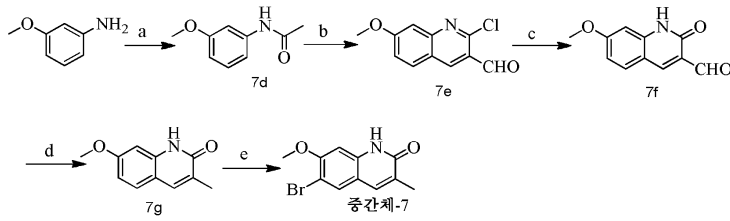
[0257] **단계-d:** 6-브로모-7-메톡시-3-메틸퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0258] 당해 단계의 공정은 중간체-2의 단계-b를 채용하였다. 상기 목적하는 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.06g, 53%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.72
(bs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LC-MS: m/z 268.0
(M+1)⁺.

[0259]

[0260] 또 다른 절차: 6-브로모-7-메톡시-3-메틸퀴놀린-2(1H)-온의 합성



[0261]

[0262] 단계-a: N-(3-메톡시페닐)아세트아미드의 합성

[0263] AcOH(40mL) 중의 3-메톡시아닐린(40g, 325.0mmol)의 빙냉된 용액에 아세트산 무수물(40mL)를 적가하고 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 붓고, 고체를 여과 제거하고 물로 세척하고, 감압하에 밤새 건조시켜 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다(60g).

[0264]

[0265] 단계-b: 2-클로로-7-메톡시퀴놀린-3-카브알데히드의 합성

[0266] POCl₃(339mL, 3636.0mmol)을 DMF(112mL, 1454.4mmol)에 0℃에서 적가하고, 5분 동안 교반한 후, N-(3-메톡시페닐)아세트아미드(60g, 363.6mmol)를 첨가하고 생성된 용액은 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 빙수로 붓고, 고체를 여과 제거하고 물로 세척하고, 감압하에 밤새 건조시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(88g).

[0267]

[0268] 단계-c: 7-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카브알데히드의 합성

[0269] 70% 아세트산(370mL) 중의 2-클로로-7-메톡시퀴놀린-3-카브알데히드(8.0g, 36.2mmol)의 현탁액을 110℃로 16시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 쉐빙으로 붓고, 고체를 여과 제거하고 물로 세척하고, 감압하에 밤새 건조시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(5.6g, 76%).

[0270]

[0271] 단계-d: 7-메톡시-3-메틸퀴놀린-2(1H)-온의 합성

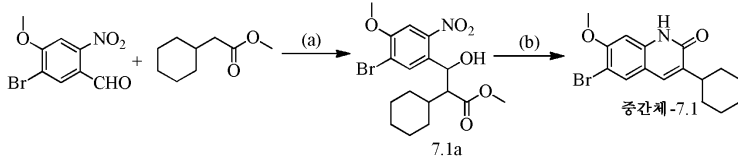
[0272] TFA(110mL) 중의 7-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카브알데히드(6g, 29.55mmol)의 빙냉된 용액에 트리 에틸 실란(13.2mL)을 적가하고 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 붓고, 고체를 여과 제거하고 물로 세척하고, 감압하에 밤새 건조시켜 표제 화합물을 조악한 담황색 고체로서 수득하였다(6g).

[0273]

[0274] 단계-e: 6-브로모-7-메톡시-3-메틸퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0275] 당해 단계의 공정은 중간체-2의 단계-b를 채용하였다.

[0276] **중간체-7.1:** 6-브로모-3-사이클로헥실-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온의 합성:



[0277]

[0278] **단계-a:** 메틸 3-(5-브로모-4-메톡시-2-니트로페닐)-2-사이클로헥실-3-하이드록시 프로파노에이트의 합성

[0279] -78℃에서 THF(20mL) 중의 메틸 2-사이클로헥실아세테이트(0.39g, 2.49mmol)의 용액에 THF 중의 2.0M LDA(2.4mL, 4.80mmol)를 첨가하고 1시간 동안 동일한 조건에서 교반하고, 이어서 THF 중의 5-브로모-4-메톡시-2-니트로벤즈알데히드(0.5g, 1.92mmol)를 첨가하고 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl로 급냉시키고 EtOAc(150mL)로 추출하고 물(150mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 감압하여 농축시켰다. 상기 잔여물을 추가의 단계를 위해 정제 없이 사용하였다(0.07g, 조약함).

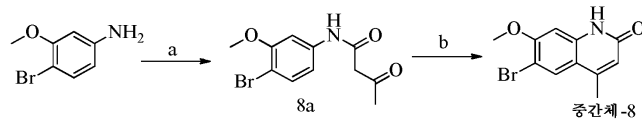
[0280] **단계-b:** 6-브로모-3-사이클로헥실-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0281] AcOH(10mL) 중의 메틸 3-(5-브로모-4-메톡시-2-니트로페닐)-2-사이클로헥실-3-하이드록시 프로파노에이트(0.5g, 1.29mmol)의 용액에 철 분말(0.2g, 3.88mmol)을 첨가하고 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고 합한 여액을 농축시키고, 상기 잔여물을 물로 희석하고 EtOAc(100mL)로 추출하고, 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 추가의 단계를 위해 정제 없이 사용하였다(조약함 - 0.4g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.70 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.67-2.55 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 6H), 1.34-1.23 (m, 4H); LC-MS: m/z 336.1 (M+1)⁺.

[0282]

[0283] **중간체-8:** 6-브로모-7-메톡시-4-메틸퀴놀린-2(1H)-온의 합성



[0284]

[0285] **단계-a:** N-(4-브로모-3-메톡시페닐)-3-옥소부탄아미드의 합성

[0286] 톨루엔(5mL) 중의 4-브로모-3-메톡시아닐린(0.5g, 2.47mmol)의 교반된 용액에 에틸아세토아세테이트(0.5mL, 3.71), 나트륨 에톡사이드(0.34g, 4.94mmol)를 첨가하고, 110℃로 16시간 동안 가열하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(100mL)로 희석하고, 물(100mL), 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 실리카 겔(60 내지 120메쉬)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 상기 표제 생성물을 황색 고체로서 수득하였다(0.4g, 90%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.20 (s, 3H); ES-MS: m/z 286.1 (M+1)⁺.

[0287]

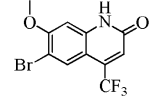
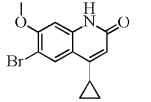
[0288] **단계-b:** 6-브로모-7-메톡시-4-메틸퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0289] 당해 단계의 공정은 중간체-5의 단계-d를 채용하였다. 상기 목적하는 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.33g, 90%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.56 (bs, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); LC-MS: m/z 268.1 (M+1)⁺.

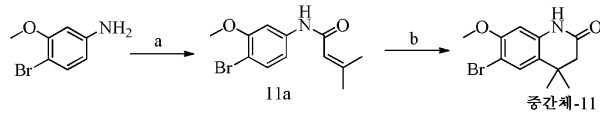
[0290]

[0291] 아래의 중간체 9 및 10을 상기 프로토콜에 따라 제조하였다.

중간체 번호	구조	특성 데이터	중간체 번호	구조	특성 데이터
9		LC-MS: <i>m/z</i> 323.3 (M+1) ⁺ .	10		LC-MS: <i>m/z</i> 297.0 (M+1) ⁺ .

[0292]

[0293] **중간체-11:** 6-브로모-7-메톡시-4,4-디메틸-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 합성:



[0294]

[0295] **단계-a:** N-(4-브로모-3-메톡시페닐)-3-메틸부트-2-엔아미드의 합성

[0296] 클로로포름(20mL) 중의 4-브로모-3-메톡시아닐린(2.0g, 9.90mmol)의 용액을 3-메틸부트-2-에노일 클로라이드에 첨가하고 3시간 동안 환류시켰다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 차가운 NaHCO₃ 수용액으로 붓고 EtOAc(50mL)로 추출하고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다(1.7g).

[0297]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.95 (s, 1H), 7.56 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=2.2, 8.4 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.84 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 284.0 (M+1)⁺.

[0298]

[0299] **단계-b:** 6-브로모-7-메톡시-4,4-디메틸-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 합성

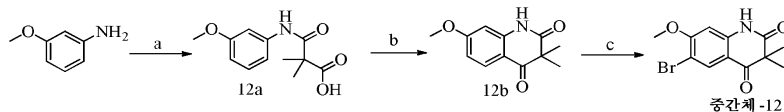
N-(4-브로모-3-메톡시페닐)-3-메틸부트-2-엔아미드(0.5g, 1.76mmol)를 130°C에서 가열하고 이어서 염화알루미늄(0.35g, 2.64mmol)을 분획별로 1.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 H₂O(50mL)로 희석하고, EtOAc(100mL×2)로 추출하였다. 상기 혼합 유기 층들을 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 실리카 겔(100 내지 200메쉬)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 상기 표제 생성물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.15g, 31%).

[0300]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.14 (bs, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 1.19 (s, 6H); ES-MS: *m/z* 285.0 (M+1)⁺.

[0301]

중간체-12: 6-브로모-7-메톡시-3,3-디메틸퀴놀린-2,4(1H,3H)-디온의 합성



[0302]

[0303] **단계-a:** 3-((3-메톡시페닐)아미노)-2,2-디메틸-3-옥소프로판산의 합성

[0304] THF(20mL) 중의 2,2-디메틸말론산(5.3g, 40.65mmol) 및 티오닐 클로라이드(3.5mL, 48.78mmol)의 용액을 2시간 동안 환류시키고 이어서 농축하였다. 상기 잔여물을 THF(20mL)에 용해시키고, 상기 용액을, THF(20mL) 중의 3-메톡시아닐린(5g, 40.65mmol) 및 트리에틸아민(5.6mL, 40.65mmol)의 용액에 0°C에서 천천히 첨가하고, 이어서 상기 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반을 허용하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고 5N NaOH 용액(pH ~ 9 내지 11)으로 희석하고, EtOAc로 세척하였다. 상기 수성 층을 농축 HCl로 산성화시키고 생성된 침전을 수집하고 물로 세척하여 상기 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(2.5g, 29%).

[0305]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.65 (bs, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.33 (t, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.63-6.60 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.40 (s, 6H); ES-MS: *m/z* 236.1 (M-1)⁻.

[0306]

단계-b: 7-메톡시-3,3-디메틸퀴놀린-2,4(1H,3H)-디온의 합성

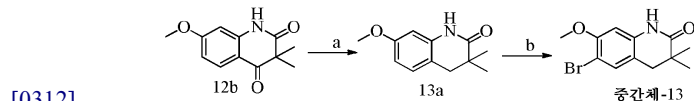
[0307] 폴리인산(5mL) 중의 3-((3-메톡시페닐)아미노)-3-옥소프로판산(0.5g, 2.39mmol)의 용액을 130℃로 4시간 동안 가열하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 빙수로 붓고 EtOAc(100mL)로 추출하였다. 상기 유기 층을 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 실리카 겔(60 내지 120 메쉬)로 정제하여 상기 표제 생성물을 황색 고체로서 수득하였다(0.25g, 54%); ES-MS: m/z 220.1 (M+1)⁺.

[0308] **단계-c:** 6-브로모-7-메톡시-3,3-디메틸퀴놀린-2,4(1H,3H)-디온의 합성

[0309] 당해 단계의 공정은 중간체-2의 단계-b를 채용하였다. 상기 목적하는 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.15g, 73%).

[0310] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.80 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.33 (s, 6H); LC-MS: m/z 299.1 (M+1)⁺.

[0311] **중간체-13:** 6-브로모-7-메톡시-3,3-디메틸-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 합성



[0313] **단계-a:** 7-메톡시-3,3-디메틸-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0314] AcOH(28mL) 중의 7-메톡시-3,3-디메틸퀴놀린-2,4(1H,3H)-디온(0.25g, 1.14mmol)의 교반된 용액에, Ac₂O(0.12mL), 농축 H₂SO₄(0.02mL), 10% Pd-C를 첨가하고 이어서 수소 블래더 압력(bladder pressure)을 사용하여 RT에서 16시간 동안 수소화시켰다. 이어서 상기 반응 혼합물을 여과하고, 분말화된 NaHCO₃을 상기 여액에 첨가하고 EtOAc(100mL)로 추출하고 유기 층을 물(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 실리카 겔(60 내지 120메쉬)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 상기 표제 생성물을 담 황색 고체로서 수득하였다(0.15g, 65%).

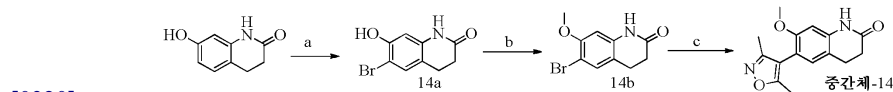
[0315] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.91 (s, 1H), 7.04 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.50-6.43 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 1.03 (s, 6H); LC-MS: m/z 206.2 (M+1)⁺.

[0316] **단계-b:** 6-브로모-7-메톡시-3,3-디메틸-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0317] 당해 단계의 공정은 중간체-2의 단계-b를 채용하였다. 상기 목적하는 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.09g, 60%).

[0318] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.03 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 1.03 (s, 6H); LC-MS: m/z 286.1 (M+1)⁺.

[0319] **중간체-14:** 6-(3,5-디메틸이소キサ졸-4-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 합성



[0321] **단계-a:** 6-브로모-7-하이드록시-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0322] 당해 단계의 공정은 중간체-2의 단계-b를 채용하였다. 상기 목적하는 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (2.2g, 75%).

[0323] ¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 9.46 (bs, 1H), 9.39 (bs, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.82 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.52 (t, *J*=7.3 Hz, 2H); ES-MS m/z 244.1 (M+1)⁺.

[0324] **단계-b:** 6-브로모-7-메톡시-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0325] 에탄올 중의 6-브로모-7-하이드록시-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온(2.2g, 9mmol)의 교반된 용액에

K₂CO₃(2.49g, 18.1mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, 이어서 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 메틸 요오다이드(2.5g, 18.1mmol), KI(0.075g, 18.1mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 환류시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 상기 잔여물을 실리카(헥산 중의 10% EtOAc) 상에서 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물을 황백색 고체로서 수득하였다(1.7g, 73%).

¹H NMR (400 MHz

DMSO-d₆) δ 10.07 (bs, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.81- 2.78 (m, 2H), 2.43- 2.40 (m, 2H); ES-MS *m/z* 256.1 (M+1)⁺.

[0326]

[0327] **단계-c:** 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 합성

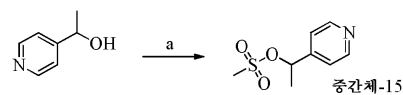
[0328] 당해 단계의 공정은 중간체-1의 단계-f를 채용하였다. 상기 목적하는 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.150g, 47%).

¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ

10.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.82 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.45 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ES-MS *m/z* 273.1 (M+1)⁺.

[0329]

[0330] **중간체-15:** 1-(피리딘-4-일)에틸메탄설포네이트의 합성



[0331]

[0332] 단계-a: DCM(5mL) 중의 1-(피리딘-4-일)에탄올(0.25g, 2.07mmol)의 빙냉된 용액에 트리에틸아민(0.58mL, 4.14mmol)을 첨가하고 이어서 메탄설포닐클로라이드(0.32mL, 4.14mmol)를 첨가하고 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 DCM(50mL)로 희석하고 물(50mL), 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다(0.42g, 100%).

[0333]

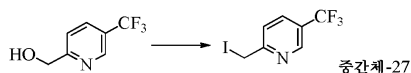
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.61 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 5.80 (qt, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.60 (d, *J*=6.8 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* 202.1 (M+1)⁺.

[0334] 아래의 중간체 16 내지 26, 26a, 26b, 26c 및 26d를 상기 프로토콜에 따라 제조하였다.

중간체 번호	구조	특성 데이터	중간체 번호	구조	특성 데이터
16		-	17		LC-MS: <i>m/z</i> 202.1 (M+1) ⁺ .
18		LC-MS: <i>m/z</i> 221.1 (M+1) ⁺ .	19		-
20		LC-MS: <i>m/z</i> 206.1 (M+1) ⁺ .	21		-
22		-	23		ES-MS: <i>m/z</i> 202.1 (M+1) ⁺ .
24		-	25		ES-MS: <i>m/z</i> 189.1 (M+1) ⁺ .
26		ES-MS: <i>m/z</i> 194.1 (M+1) ⁺ .	26a		LC-MS: <i>m/z</i> 218.1 (M+1) ⁺ .
26b		-	26c		-
26d		-			

[0335]

[0336] **중간체-27:** 2-(요오도메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘의 합성



[0338]

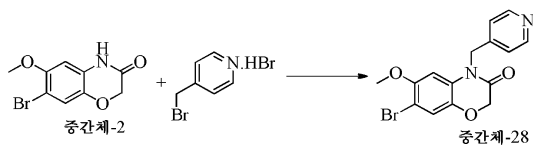
무수 THF(10mL) 중의 (5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄올(0.9g, 5.02mmol)의 교반된 용액에, 트리페닐포스핀(1.97g, 7.54mmol), 이미다졸(1.02g, 15.08mmol) 및 요오드(1.92g, 7.54mmol)를 연속으로 RT에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 수성 티오황산나트륨(20mL)으로 급냉시켰다. 상기 유기 용매를 분리하고 수성 층을 디에틸 에테르로 추출하였다. 상기 합한 유기 층을 염수 용액으로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 상기 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(60 내지 120 실리카 겔 및 용리액으로서의 헥산 중의 2% EtOAc)로 정제하여 상기 표제 화합물을 수득하였다(0.30g, 20%).

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz: δ

8.82 (s, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.1 & 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H); LC-MS: *m/z* 287.8 (M+1)⁺.

[0339]

[0340] **중간체-28:** 7-브로모-6-메톡시-4-(피리딘-4-일메틸)-2H-벤조[b][1,4] 옥사진-3(4H)-온의 합성 (방법-A)



[0342]

CH₃CN(20mL) 중의 중간체-2(0.5g, 1.98mmol)의 용액에 탄산세슘(1.58g, 4.85mmol)를 첨가하고 이어서 4-(브로모메틸)피리딘.HBr(0.73g, 2.91mmol)을 첨가하고 60°C에서 6시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 물로 희석하고 EtOAc(200mL×2)로 2회 추출하였다. 상기 합한 유기 층들을 물(200mL), 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 상기 잔여물을 실리카 겔

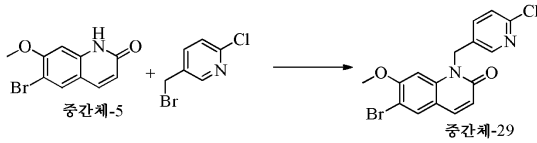
(100 내지 200메쉬)로 정제하여 표제 생성물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.52g, 74%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

8.52 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 7.31–7.30 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.66 (s, 3H).

[0343]

[0344] **중간체-29**: 6-브로모-1-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온의 합성 (방법-B)



[0345]

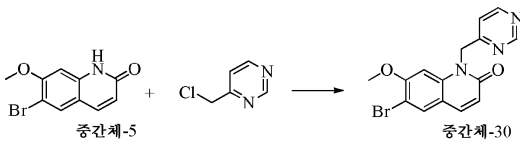
[0346] DMF(5mL) 중의 중간체-5(0.2g, 0.78mmol)의 용액에 탄산칼륨(0.32g, 0.99mmol)을 첨가하고 이어서 2-클로로-5-(클로로메틸)피리딘(0.33g, 2.36mmol)을 첨가하고 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(200mL×2)로 추출하였다. 상기 합한 유기 층들을 물(200mL), 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 제조용(preparative) TLC로 정제하여 상기 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.05g, 17%).

[0346]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.44 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=5.9 & 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.60 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 379.0 (M+1)⁺.

[0347]

[0348] **중간체-30**: 6-브로모-7-메톡시-1-(피리미딘-4-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온의 합성 (방법-C)



[0349]

[0350] DMF(5mL) 중의 중간체-5(0.15g, 0.59mmol)의 교반된 용액에 60% NaH(0.035g, 0.088mmol), 4-(클로로메틸)피리미딘(0.113g, 0.88mmol)을 첨가하고, RT에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 빙수로 붓고, EtOAc(30mL)로 희석하고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 실리카 겔(100 내지 200메쉬)로 정제하여 표제 생성물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.08g, 39%).

[0350]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.07–9.06 (m, 1H), 8.73 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94–7.90 (m, 1H), 7.41–7.39 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.57 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 346.1 (M+1)⁺.

[0351]

[0352] 아래의 중간체들은 상기 3가지 상이한 방법들을 사용하여 제조하였다. 당해 N-알킬화 반응은, 적합한 염기의 존재하에 알킬할라이드/메실레이트를 갖는 적절한 반응물을 사용하여 수행할 수 있다.

[0352]

중간체 번호	구조	방법	특성 데이터
31		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.40 – 7.10 (m, 5H), 6.39 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.67(s, 2H), 3.67 (s, 3H); ES-MS: <i>m/z</i> 382.1 (M+H) ⁺ .

[0353]

32		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.56 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.15–6.05 (m, 1H), 4.74–4.65 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.79 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 364.1.0 (M+1) ⁺ .
33		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.63–8.56 (m, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.31–7.29 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 351.0 (M+1) ⁺ .
34		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.56 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 7.66 (td, <i>J</i> =7.6 & 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.23–7.20 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.74 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 349.0 (M+1) ⁺ .
35		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.26 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (dd, <i>J</i> =11.6 & 2.8 Hz, 2H), 3.21 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 1.94 – 1.89 (m, 1H), 1.52–1.48 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 2H); LC-MS: <i>m/z</i> 358.1 (M+1) ⁺ .
36		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.60 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> =8.4 & 3.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.14 (q, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 4.73-4.63 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.83 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 364.0 (M+1) ⁺ .
37		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.13 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> =8.8 & 2.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> 381.0 (M+1) ⁺ .
38		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.84 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> =7.6 & 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 376.0 (M+1) ⁺ .

[0354]

39		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.51 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> =8.8 & 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.70 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 384.0 (M+1) ⁺ .
40		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.41 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 367.0 (M+1) ⁺ .
41		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.23 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 381.0 (M+1) ⁺ .
42		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.59-8.58 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.23-6.18 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.80 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 365.0 (M+1) ⁺ .
43		A	LC-MS: <i>m/z</i> 363.0 (M+1) ⁺ .
44		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.45-7.35 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 6.13-6.11 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 2H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.78 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H); ES-MS: <i>m/z</i> 398.1 (M+1) ⁺ .
45		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.52 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.30 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H); LC-MS: <i>m/z</i> 363.0 (M+1) ⁺ .
46		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.32 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.25-4.14 (m, 2H), 4.15-3.80 (m, 5H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.75-1.70 (m,

[0355]

			2H), 1.47 (s, 9H), 1.40–1.25 (m, 2H).
47		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.59 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, <i>J</i> =3.9 & 1.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.35–7.32 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> =9.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.84(s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 346.0 (M+1) ⁺ .
48		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.57–8.55 (m, 1H), 8.18–8.15 (m, 2H), 7.79–7.75 (m, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 6.45–6.44 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.67 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 361.0 (M+1) ⁺ .
49		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.75 (s, 1H), 8.50–8.48 (m, 1H), 8.18–8.14 (m, 2H), 7.93–7.90 (m, 1H), 7.41–7.38 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 6.48–6.42 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.68 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 359.0 (M+1) ⁺ .
50		A	LC-MS: <i>m/z</i> 359.1 (M+1) ⁺ .
51		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.49 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 7.72–7.67 (m, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 365.0 (M+1) ⁺ .
52		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.41 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.23–8.21 (m, 2H), 8.01 (t, <i>J</i> =9.3 Hz, 2H), 7.80–7.78 (m, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 395.0 (M+1) ⁺ .

[0356]

53		B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90–7.87 (m, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> =9.8 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 380.1 (M+1) ⁺ .
54		B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.74–8.73 (m, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.41–7.38 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.75 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 348.0 (M+1) ⁺ .
55		B	ES-MS: <i>m/z</i> 367.1 (M+1) ⁺ .
56		B	LC-MS: <i>m/z</i> 353.0 (M+1) ⁺ .
57		B	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 5.71 (bs, 2H), 3.91 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 414.8 (M+1) ⁺ .
58		B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.77–7.73 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34–7.25 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 1.23 (s, 6H); LC-MS: <i>m/z</i> 377.1 (M+1) ⁺ .
59		B	ES-MS: <i>m/z</i> 377.0 (M+1) ⁺ .
60		B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.56 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.63–7.58 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.26–7.24 (m, 1H), 7.20–7.18 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 361.0 (M+1) ⁺ .

[0357]

61		B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.55 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 393.0 (M+1) ⁺ .
62		B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.67 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.45 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.02 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 406.0 (M+1) ⁺ .
63		B	LC-MS: <i>m/z</i> 427.1 (M+H, 97.56%).
64		B	LC-MS: <i>m/z</i> 429.1 (M+2) ²⁺ .
65		B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.40 (s, 6H); LC-MS: <i>m/z</i> 391.0 (M+1) ⁺ .
66		B	LC-MS: <i>m/z</i> 375.1 (M+1) ⁺ .
67		B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 359.1 (M+1) ⁺ .

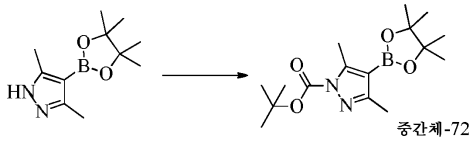
[0358]

68		B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.49-8.48 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 413.0 (M+1) ⁺ .
69		B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.55 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59 (dt, <i>J</i> =7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.64 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.23-1.07 (m, 2H), 0.83-0.78 (m, 2H); LC-MS: <i>m/z</i> 385.1 (M+1) ⁺ .
70		C	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8.49 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); MS (ES) <i>m/e</i> 347.0 (M+2) ²⁺ .
71		C	¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40-7.39 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); MS (LC) <i>m/e</i> 378.0 (M+1) ⁺ .

[0359]

[0360]

중간체-72: 3급-부틸 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-카복실레이트의 합성



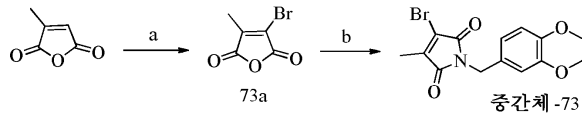
[0361]

[0362] 1,4-디옥산(10.0mL) 및 2M Na₂CO₃ 용액(2.5mL) 중의 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(0.5g, 2.25mmol)의 교반된 용액에 Boc-무수물(0.62mL, 2.70mmol)을 첨가하고 RT에서 48시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(200mL)로 희석하고, 물(100mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 실리카 겔(100 내지 200메쉬)로 정제하여 상기 표제 화합물을 황백색 고체로서 단리시켰다(0.45g, 62%).

[0363]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.26 (s, 12H); LC-MS: *m/z* 323.2 (M+1)⁺.

[0364] **중간체-73:** 3-브로모-1-(3,4-디메톡시벤질)-4-메틸-1H-피롤-2,5-디온의 합성



[0365]

[0366] **단계-a:** 3-브로모-4-메틸푸란-2,5-디온의 합성

[0367] 3-메틸-2,5-푸란디온(2.0g, 17.85mmol), AlBr₃(0.11g, 3.18mmol) 및 Br₂(1.6mL, 71.4mmol)의 교반된 혼합물을 밤새 120°C에서 가열하였다. 반응이 완결되면, 상기 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 에틸 아세테이트(100mL)로 희석하였다. 상기 유기 상을 0.1% HCl 및 염수로 세척하였다. 상기 유기 상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압하에 농축시켜 조악한 화합물을 수득하고, 이를 임의의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다(3.20g, 조악함).

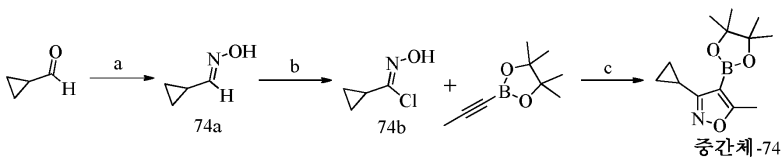
[0368] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.21 (s, 3H).

[0369] **단계-b:** 3-브로모-1-(3,4-디메톡시벤질)-4-메틸-1H-피롤-2,5-디온의 합성

[0370] 아세트산(10mL) 중의 3-브로모-4-메틸-2,5-푸란디온(1.0g, 5.29mmol)의 교반된 용액을 RT에서 1-[3,4-비스(메틸옥시)페닐]메탄아민(0.8g, 5.29mmol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 밤새 100°C에서 가열하였다. 상기 반응이 완결되면(TLC), 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 상기 수득한 잔여물을 AcOH(20mL)로 취하고 AcONa(0.315g, 4.23mmol)를 상기 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 냉수로 희석하고, 이어서 DCM(3×50mL)로 추출하였다. 상기 합한 유기 상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 상기 수득한 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리 10% EtOAc/헥산)로 정제하여 상기 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다(1.0g, 55.8%).

[0371] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.95-6.92 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 341.8 (M+1)⁺.

[0372] **중간체-74:** 3-사이클로프로필-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이속사졸의 합성



[0373]

[0374] **단계-a:** 사이클로프로판카브알데히드옥심의 합성

[0375] 물(10mL) 중의 하이드록실아민 하이드록로라이드(3.0g, 45mmol)의 교반된 용액에 Na₂CO₃(2.4g, 18mmol), 및 에틸 알코올(9mL) 중의 사이클로프로판카복스알데히드(2.1g, 30mmol)를 RT에서 첨가하였다. 이어서 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 합한 유기 추출물들을 염수로 세

척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 생성물을 헥산에 의해 백색 결정질 니들(needle)로서 재결정화시켰다(2.20g, 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.60 (bs, 1H), 6.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H), 0.97-0.83 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H); LC-MS: m/z 86.2 (M+1)⁺.

[0376]

단계-b: N-하이드록시사이클로프로판카바이미도일 클로라이드의 합성

[0377]

RT에서 유지되는 DMF(10mL) 중의 사이클로프로판카브알데히드 옥심(1.0g, 11.75mmol)의 교반된 용액에, NCS(1.50g, 27.74mmol)를 아르곤 대기하에 RT에서 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3×50mL)으로 추출하였다. 상기 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 상기 수득한 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다(1.00g, 조약함).

[0378]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.92 (bs, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.80-0.75 (m, 2H).

[0379]

단계-c: 3-사이클로프로필-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이속사졸의 합성

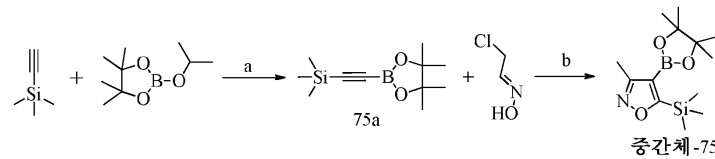
[0380]

DME(16mL) 중의 N-하이드록시사이클로프로판카바이미도일 클로라이드(0.5g, 4.20mmol)의 교반된 용액을 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-인(yn)-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란(0.69g, 4.2mmol) 및 KHCO₃(0.84g, 8.4mmol)으로 RT에서 질소 대기하에 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 상기 여액을 감압하에 농축시켰다. 상기 수득한 유성 잔여물을 실리카 겔(100 내지 200메쉬) 컬럼 크로마토그래피(용리액으로서 10 내지 20% EtOAc/헥산을 사용한다)로 정제하여 상기 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.5g); LC-MS: m/z 249.8 (M+1)⁺.

[0381]

중간체-75: 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리메틸실릴)이속사졸의 합성

[0382]



[0383]

단계-a: 트리메틸((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)에티닐)실란의 합성

[0384]

-78℃에서 THF(100mL) 중의 트리메틸실릴아세틸렌(5.27g, 53.76mmol)의 교반된 용액에, n-헥산 중의 2.5M n-BuLi(35.3mL, 53.76mmol)를 질소 대기하에 적가하였다. 15분 후, 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(10.0g, 53.76mmol)을 천천히 첨가하고 상기 반응 혼합물을 -78℃에서 교반하였다. 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 -30℃로 가온하는 것을 허용하고, 무수 HCl을 사용하여 pH를 3으로 조정하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 상기 여액을 희석하여 표제 생성물을 수득하였다(10.00g, 조약함).

[0385]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.17 (s, 12H), 0.14 (s, 9H).

[0386]

단계-b: 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리메틸실릴)이속사졸의 합성

[0387]

DME(16mL) 중의 클로로아세트알독심(0.5g, 4.62mmol), 트리메틸((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)에티닐)실란(0.833g, 3.73mmol) 및 KHCO₃(0.934g, 9.35mmol)의 용액을 50℃에서 12시간 동안 가열하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체들을 셀라이트를 통해 여과하였다. 상기 여액을 감압하에 농축시켜 황색 오일을 제공하고, 이를 섬광 컬럼 크로마토그래피(용리액으로서의 10% EtOAc/헥산)로 정제하여 상기 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.60g, 45.5%).

[0388]

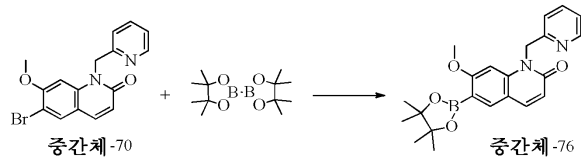
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.40 (s, 3 H), 1.31 (s, 12 H), 0.37 (s, 9 H); LC-MS: m/z 282.3 (M+1)⁺.

[0389]

중간체-76: 7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린-2(1H)-온의

[0390]

합성



[0391]

[0392]

재밀봉 가능한 반응 튜브에서, 1,4-디옥산 중의 6-브로모-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온(1.0g, 2.90mmol)의 용액에, 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보톨란)(1.1g, 4.30mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM(0.23g, 0.29mmol) 및 KOAc(0.85g, 8.7mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 상기 용액을 질소 기체로 15분 동안 탈기시키고, 100℃로 추후에 완만하게 가열하고 반응이 완결될 때까지 동일한 온도에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 냉수로 희석하고 에틸 아세테이트(3×30mL)로 추출하였다. 상기 합한 유기 층들을 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 상기 수득한 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(60 내지 120메쉬, 용리액으로서 50 내지 100% EtOAc-헥산)로 정제하여 상기 표제 화합물을 담갈색 고체로서 수득하였다(0.80g, 70.7%).

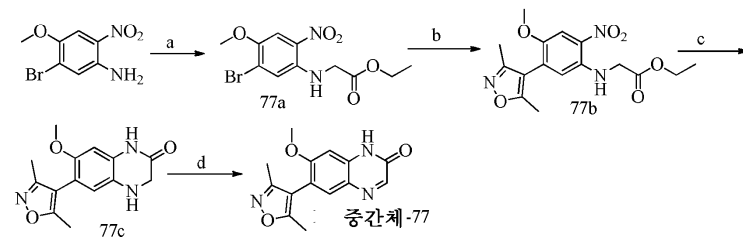
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ 8.50 (s, 1H), 7.94–7.90 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.3–7.19 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.56-6.45 (m, 1H), 5.60 (d, J=18.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.26 (s, 12H); LC-MS: m/z 393.2 (M+1)⁺.

[0393]

[0394]

중간체-77: 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀살린-2(1H)-온의 합성



[0395]

[0396]

단계-a: 에틸 2-((5-브로모-4-메톡시-2-니트로페닐)아미노)아세테이트의 합성

[0397]

에틸브로모 아세테이트(8g, 4.7mmol) 중의 5-브로모-4-메톡시-2-니트로아닐린(1g, 4.0mmol)의 현탁액에 K₂CO₃(0.838g, 6.1mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 150℃로 가열하고 3시간 동안 동일한 온도에서 유지시켰다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물(50mL×3)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 상기 수득한 잔여물을 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 2 내지 5% EtOAc)로 정제하여 목적하는 생성물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.600g, 45%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

8.25 (bs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.29 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.0 Hz, 3H). MS (ES) m/e 333.1 (M+1)⁺.

[0398]

[0399]

단계-b: 에틸 2-((5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-메톡시-2-니트로페닐)아미노)아세테이트의 합성

[0400]

10mL의 1,4-디옥산:H₂O(7:3) 중의 에틸 2-((5-브로모-4-메톡시-2-니트로페닐)아미노)아세테이트(1g, 3.0mmol)의 교반된 용액에 3,5-디메틸이속사졸-4-보론산(0.847g, 6.0mmol), K₂CO₃(1.243g, 9.0mmol)을 첨가하고, 이어서 Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.210g, 0.3mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100℃로 가열하고 1.5시간 동안 동일한 온도에서 유지시켰다. 이어서 RT로 허용하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물(50mL×3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켜 목적하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(0.7g, 67%); MS (ES) m/e 350.2 (M+1)⁺.

[0401]

단계-c: 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로퀴놀살린-2(1H)-온의 합성

[0402]

10mL의 에탄올 중의 에틸 2-((5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-메톡시-2-니트로페닐)아미노)아세테이트(0.07g,

2.0057mmol)의 교반된 용액에 SnCl₂·2H₂O(2.25g, 10.028mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 가열하여 환류시키고 1시간 동안 유지시켰다. 상기 반응 혼합물을 수성 Na₂CO₃으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고 감압하에 건조시켜 상기 표제 화합물을 담갈색 고체로서 수득하였다(0.500g, 97%).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

12.4 (bs, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). MS (ES) m/e 274.2 (M+1)⁺.

[0403]

단계-d: 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀살린-2(1H)-온의 합성

[0404]

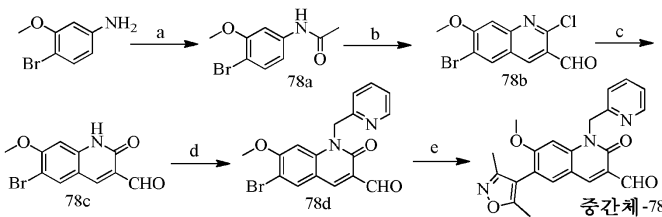
8% NaOH(2.64mL) 용액 중의 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로퀴놀살린-2(1H)-온(0.200g, 0.7782mmol)의 교반된 용액에 30% H₂O₂(2.34mL)를 실온에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80℃로 가열하고 4시간 동안 동일한 온도에서 유지시켰다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고 아세트산(0.3mL)을 적가하였다. 상기 현탁액을 밤새 실온에서 교반하고 상기 침강된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.117g, 59%).

¹HNMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.4 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). MS (ES) m/e 272.1 (M+1)⁺.

[0406]

중간체-78: 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카브알데히드의 합성



[0408]

단계-a: N-(4-브로모-3-메톡시페닐)아세트아미드의 합성

[0409]

DCM(25mL) 중의 4-브로모-3-메톡시아닐린(2.0g, 9.90mmol)의 빙냉된 용액에 트리에틸아민(4.1mL, 29.7mmol)을 첨가하고, 5분 동안 교반한 후, 아세틸 클로라이드(1.05mL, 14.85mmol)를 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 NaHCO₃ 수용액(pH ~8 이하)으로 급냉시키고 DCM(200mL×2)로 추출하였다. 상기 합한 유기 층들을 물(200mL), 염수(200mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다(2.5g).

[0410]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.06 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.10 (dd, J₁=2.0 Hz, J₂=8.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LC-MS: m/z 244.1 (M+1)⁺.

[0411]

단계-b: 6-브로모-2-클로로-7-메톡시퀴놀린-3-카브알데히드의 합성

[0412]

POCl₃(7.6mL, 81.96mmol)을 DMF(2.5mL, 32.78mmol)에 0℃에서 적가하고, 5분 동안 교반한 후, N-(4-브로모-3-메톡시페닐)아세트아미드(2.0g, 8.19mmol)를 첨가하고 생성된 용액을 80℃로 6시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 쇠빙으로 붓고 EtOAc(200mL×2)로 2회 추출하였다. 상기 합한 유기 층들을 물(200mL), 염수(200mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다(2.0g).

[0413]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.07 (s, 3H); LC-MS: m/z 300 (M+1)⁺.

[0414]

단계-c: 6-브로모-7-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카브알데히드의 합성

[0415]

70% 아세트산(40mL) 중의 6-브로모-2-클로로-7-메톡시퀴놀린-3-카브알데히드(2.0g, 6.65mmol)의 현탁액을 6시간 동안 가열하여 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 고체 생성물을 침강시키고 이를 여과하고

[0416]

물로 세척하고 진공하에 건조시켜 상기 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(1.5g, 80%).

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.94 (s, 3H); LC-MS: m/z 284 (M+1)⁺.

[0417]

단계-d: 6-브로모-7-메톡시-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카브알데히드의 합성

[0418]

[0419]

DMF(80mL) 중의 6-브로모-7-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카브알데히드(9g, 31.91mmol)의 용액에 탄산 칼륨(13.2g, 95.73mmol)을 첨가하고 이어서 2-(클로로메틸)피리딘 하이드로클로라이드(6.4g, 35.1mmol)를 첨가하고 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(400mL×2)로 추출하였다. 상기 합한 유기 층들을 물(400mL), 염수(300mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다(7.5g, 63%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.51-

8.48 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); LC-MS: m/z 373.0 (M)⁺.

[0420]

단계-e: 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카브알데히드의 합성

[0421]

[0422]

1,4-디옥산(40mL) 및 H₂O(10mL) 중의 6-브로모-7-메톡시-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카브알데히드(4.0g, 10.72mmol)의 교반된 용액에 3,5-디메틸이속사졸보론산(2.30g, 16.08mmol), 탄산나트륨(3.41g, 32.16mmol)을 첨가하고 질소 퍼징에 의해 20분 동안 탈기시켰다. 이어서 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(2.47g, 2.14mmol)을 첨가하고 100℃에서 8시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고 상기 잔여물을 EtOAc(200mL)로 희석하고, 물(200mL), 염수(200mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 헥산으로 세척하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(3.2g, 76%).

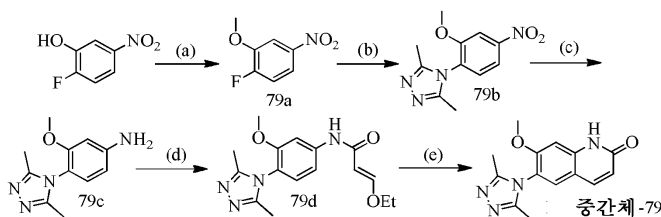
¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); LC-MS: m/z 390.1 (M+1)⁺.

[0423]

중간체-79: 6-(3,5-디메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0424]



[0425]

단계-a: 1-플루오로-2-메톡시-4-니트로벤젠의 합성

[0426]

[0427]

DMF(50mL) 중의 2-플루오로-5-니트로페놀(5.0g, 31.84mmol)의 용액에 K₂CO₃(5.27g, 38.1mmol)을 첨가하고, 실온에서 15분 동안 교반한 후 메틸 요오다이드(3mL, 47.7mmol)를 첨가하고 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 붓고, 분리된 고체들을 여과하고, 상기 고체를 물로 완전히 세척하고 진공 건조시켜 황백색 고체를 수득하였다(4.0g, 73.5%).

¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) 7.89-7.84 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 3.98 (s, 3H).

[0428]

단계-b: 4-(2-메톡시-4-니트로페닐)-3,5-디메틸-4H-1,2,4-트리아졸의 합성

[0429]

[0430]

DMF(10mL) 중의 3,5-디메틸-4H-1,2,4-트리아졸(0.44g, 4.49mmol)의 용액에 NaH(60%)(0.33g, 8.18mmol)를 첨가하고, 실온에서 15분 동안 교반한 후, 1-플루오로-2-메톡시-4-니트로벤젠(0.7g, 4.09mmol)을 첨가하고 80℃에서

3시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉수로 희석하고 에틸 아세테이트(100mL)로 추출하고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 진공하에 농축시켜 황색 오일을 수득하고 이를 정제 없이 추가의 단계에서 사용하였다(0.8g); LC-MS: m/z 249.0 (M+H).

[0431] **단계-c:** 4-(3,5-디메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-3-메톡시아닐린의 합성

[0432] 50mL 환저 플라스크에서, 에탄올(20mL) 중의 4-(2-메톡시-4-니트로페닐)-3,5-디메틸-4H-1,2,4-트리아졸(800mg, 3.22mmol)의 교반된 용액에 Fe 분말(1.26g, 22.5mmol) 및 NH₄Cl(1.2g, 22.5mmol)을 첨가하고 상기 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 층에서 여과하고 상기 층을 에틸 아세테이트(2×50mL)로 세척하였다. 상기 여액을 물로 연속으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다. 상기 조약한 생성물을 임의의 정제 없이 다음 단계로 취하였다(600mg, 조약함). LC-MS m/z: 219.1 (M+1)⁺.

[0433] **단계-d:** (E)-N-(4-(3,5-디메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-3-메톡시페닐)-3-에톡시아크릴아미드의 합성

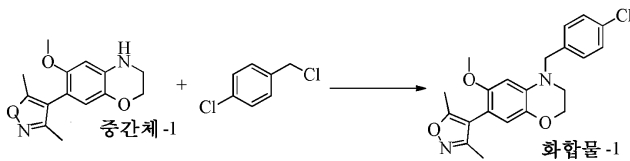
[0434] 당해 단계의 공정은 중간체-2의 단계-b를 채용하였다. LC-MS: m/z 317.0 (M+1)⁺.

[0435] **단계-e:** 6-(3,5-디메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0436] 당해 단계의 공정은 단계-c의 중간체-2를 채용하였다. LC-MS: m/z 271.1 (M+1)⁺.

[0437] 본 발명은 본 발명에 따르는 화합물의 제조를 설명하는 아래의 실시예들에 의해 추가로 예시되지만, 이에 한정되지 않는다.

[0438] **실시예-1:** 4-(4-클로로벤질)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(화합물-1)의 합성



[0439]

[0440] DMF(5mL) 중의 중간체-1(0.04g, 0.15mmol)의 용액에 K₂CO₃(0.064g, 0.46mmol), 4-클로로벤질 브로마이드(0.038g, 0.18mmol)를 첨가하고, RT에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 제조용 TLC 플레이트에서 정제하여 상기 표제 생성물을 황백색 반고체로서 수득하였다(0.010g, 72%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.44–7.39 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.17 (t, J=4.4 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); ES-MS: m/z 385.2 (M+1)⁺.

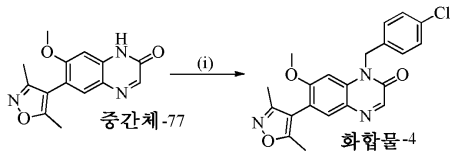
[0441]

[0442] 아래의 화합물들은 화합물-1(실시예-I)의 절차와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

화합물 번호	구조	특성 데이터
2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.24 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.57 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LC-MS: m/z 392.1 (M+1) ⁺ .
3		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.63 (m, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.74 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); LC-MS: m/z 362.0 (M+1) ⁺ .

[0443]

[0444] **실시예-II:** 1-(4-클로로벤질)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시 퀴녹살린-2(1H)-온(화합물-4)의 합성

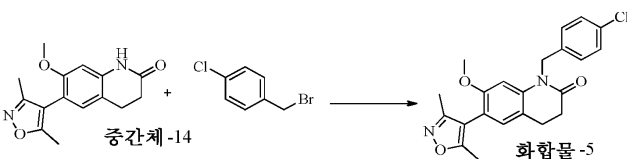


[0445]

[0446] 2mL의 DMF 중의 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴녹살린-2(1H)-온(0.117g, 0.4317mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 60% NaH(0.025g, 1.0869mmol)를 첨가하고, 이어서 4-클로로벤질브로마이드(0.098g, 0.4780mmol)를 첨가하였다. 이어서 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반을 허용하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 메탄올로 급냉시키고 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 층들을 분리하고, 물(50 mL×3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 상기 수득한 조 생성물을 실리카 상에서 킬럼 크로마토그래피(DCM 중의 2% MeOH)로 정제하여 목적하는 생성물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.017g, 11%).

[0447]

[0448] **실시예-III:** 1-(4-클로로벤질)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온(화합물-5)의 합성



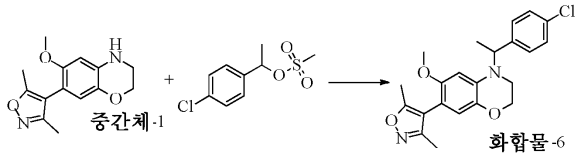
[0449]

[0450] DMF(8mL) 중의 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온(0.180g, 0.629mmol)의 교반된 용액에 칼륨 t-부톡사이드(0.140g, 1.25mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, 0°C로 냉각시키고 1-(브로모메틸)-4-클로로벤젠(0.194g, 0.94mmol) 및 KI(0.005g, 0.031mmol)를 첨가하였다. 후속적으로, 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 환류시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 물(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 감압하에 농축시키고, 이어서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(핵산 중의 10% EtOAc)하여 목적하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(0.020g, 8%).

[0451]

[0452] **실시예-IV:** 4-(1-(4-클로로페닐)에틸)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,

4] 옥사진(화합물-6)의 합성



[0453]

[0454]

CH₃CN(10mL) 중의 중간체-1(0.020g, 0.076mmol)의 용액에 Cs₂CO₃(0.050g, 0.15mmol), 벤질트리에틸암모늄클로라이드(0.017mg, 0.007mmol)를 첨가하고 이어서 1-(4-클로로페닐)에틸메탄설포네이트(0.018g, 0.076mmol)를 첨가하고, 65°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 제조용 HPLC 플레이트에서 정제하여 상기 표제 생성물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.003g, 11%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.50–7.30 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.22–5.18 (m, 1H), 4.18–3.95 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.35–3.28 (m, 1H), 3.15–3.05 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.53 (d, J=6.8 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* 399.2 (M+1)⁺.

[0455]

[0456]

상기 프로토콜에 따라 적합한 반응 조건에서 제공된 출발 중간체 및 반응물을 사용하여 아래의 화합물들을 제조하였다.

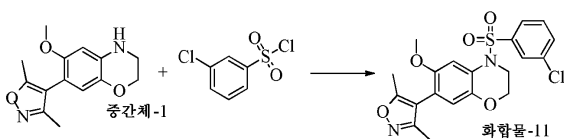
화합물 번호	구조	특성 데이터
7		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.68 (s, 1H), 8.56 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.34–30 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.20–5.10 (m, 1H), 4.22–4.17 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.40–3.25 (m, 1H), 3.18–3.05 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.66 (d, J=6.8 Hz, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 366.2 (M+1) ⁺ .
8		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.91 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.56 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 363.2 (M+1) ⁺ .
9		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.27 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.80–7.60 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41–7.39 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.52 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 380.2 (M+1) ⁺ .
10*		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.54–8.53 (m, 1H), 7.78–7.76 (m, 1H), 7.33–7.27 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.92–2.88 (m, 2H), 2.70–2.67 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 364.2 (M+1) ⁺ .

* 화합물-10은, 화합물-6(실시예-IV)에 대해 묘사된 바와 유사한 과정을 사용하여 중간체-14 및 2-(클로로메틸)피리딘 하이드로클로라이드로부터 제조하였다.

[0457]

[0458]

실시예-V: 4-((3-클로로페닐) 설포닐)-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(화합물-11)의 합성



[0459]

[0460]

DCM(3mL) 중의 3-클로로벤젠-1-설포닐 클로라이드(0.052g, 0.25mmol)의 용액에 피리딘(0.03mL, 0.38mmol)을 첨가하고 이어서 중간체-1(0.050g, 0.19mmol)을 첨가하고, RT에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상

기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 제조용 TLC 플레이트에서 정제하여 표제 생성물을 수득하였다(0.020g, 24%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.83–7.80 (m, 1H), 7.75–7.63 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.98–3.95 (m, 2H), 3.78–3.74 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LC-MS: m/z 435.1 (M+1)⁺.

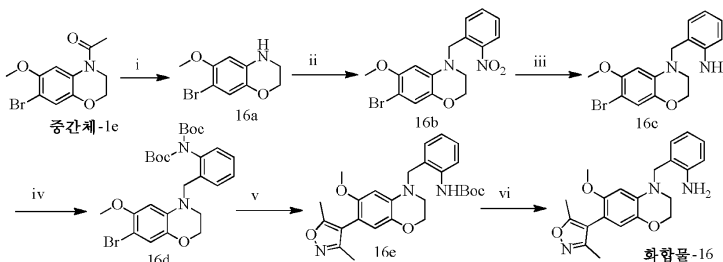
[0461]

[0462] 상기 프로토콜에 따라 적합한 반응 조건에서 제공된 출발 중간체 및 반응물을 사용하여 아래의 화합물들을 제조하였다.

화합물 번호	구조	특성 데이터
12		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.96 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.89–8.88 (m, 1H), 8.20 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69–7.65 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.01–3.99 (m, 2H), 3.81–3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); LC-MS: m/z 402.1 (M+1) ⁺ .
13		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.74 (bs, 1H), 7.40 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LC-MS: m/z 479.1 (M+1) ⁺ .
14		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); LC-MS: m/z 445.1 (M+1) ⁺ .
15		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.21(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 409 (M+1) ⁺ .

[0463]

[0464] **실시예-VI:** 2-((7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)메틸)아닐린(화합물-16)의 합성



[0465]

[0466] **단계-i:** 7-브로모-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성

[0467] MeOH(10mL) 및 H₂O(5mL) 중의 중간체-1e(2.00g, 6.99mmol)의 용액에 KOH(1.17g, 20.9mmol)를 첨가하고 환류 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 그대로 다음 단계에 사용하였다(1.2g, 70%). LC-MS: m/z 246.0 (M+2)²⁺.

[0468] **단계-ii:** 7-브로모-6-메톡시-4-(2-니트로벤질)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성

[0469] DMF(10mL) 중의 7-브로모-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1.00g, 4.09mmol)의 용액에

K₂CO₃(1.13g, 8.18mmol), 2-니트로벤질브로마이드(1.32g, 6.14mmol)를 첨가하고 RT에서 24시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(100mL)로 희석하고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 그대로 다음 단계에 사용하였다(0.60g, 37%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.09-8.07 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.38-3.36 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 379.1 (M+1)⁺.

[0470]

단계-iii: 2-((7-브로모-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)메틸)아닐린의 합성

[0471]

MeOH(20mL) 중의 7-브로모-6-메톡시-4-(2-니트로벤질)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(0.5g, 1.26mmol)의 빙냉된 용액에 NiCl₂·6H₂O(0.3g, 1.26mmol)를 첨가하고 이어서 NaBH₄(0.23g, 6.32mmol)를 첨가하고 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 상기 잔여물을 염화암모늄 포화 수용액으로 처리하고 에틸 아세테이트(100mL)로 추출하였다. 상기 유기 층을 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다(0.2g, 44%).

[0472]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.00-6.90 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.75-6.68 (m, 1H), 6.58-6.50 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 349.0 (M+1)⁺.

[0473]

단계-iv: 화합물-16d의 합성

[0474]

DCM(2mL) 및 DIPEA(0.08mL, 0.54mmol) 중의 2-((7-브로모-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)메틸)아닐린(0.2g, 0.27mmol)의 용액에 Boc 무수물(0.071mL, 0.33mmol)을 첨가하고 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다(0.1g, 32%).

[0475]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.40-7.25 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 1.36 (s, 18H).

[0476]

단계-v: 3급-부틸 (2-((7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4] 옥사진-4(3H)-일)메틸)페닐)카바메이트의 합성

[0477]

톨루엔(3mL), EtOH(1.0mL) 및 H₂O(1.0mL) 중의 화합물-16d(0.1g, 1.17mmol)의 용액에 3,5-디메틸이속사졸보론산(0.099g, 0.35mmol), 탄산나트륨(0.056g, 0.53mmol)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 질소 퍼징에 의해 20분 동안 탈기시켰다. 이어서 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(0.02g, 0.01mmol)을 첨가하고 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다(0.1g)(조약함).

[0478]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.73 (bs, 1H), 7.36-7.12 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.19 (bs, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.39 (bs, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); LC-MS: *m/z* 466.3 (M+1)⁺.

[0479]

단계-vi: 2-((7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)메틸)아닐린의 합성

[0480]

3급-부틸 (2-((7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)메틸)페닐)카바메이트(0.1g, 0.21mmol)의 빙냉된 용액에 메탄올성 HCl(2mL)을 첨가하고 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고, NaHCO₃ 수용액으로 중화시키고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 제조용 TLC 플레이트에서 정제하여 상기 표제 생성물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.020g, 39%).

[0481]

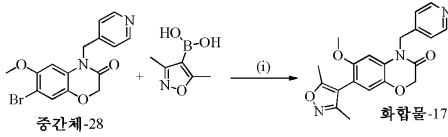
¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ 7.06–6.99 (m, 2H), 6.72–6.70 (m, 1H), 6.60–6.58 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.19–4.17 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.28–3.26 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 366.2 (M+1)⁺.

[0482]

[0483]

실시예-VII: 7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(피리딘-4-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물-17)의 합성



[0484]

[0485]

1,2-DME(4.0mL) 및 H₂O(1.0mL) 중의 중간체-28(0.10g, 0.29mmol)의 교반된 용액에 3,5-디메틸이속사졸보론산(0.123g, 0.87mmol), 탄산나트륨(0.077g, 0.73mmol)을 첨가하고 질소 퍼징에 의해 20분 동안 탈기시켰다. 이어서 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(0.017g, 0.015mmol)을 첨가하고 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 제조용 TLC로 정제하여 상기 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.04g, 38%).

¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 366.1 (M+1)⁺.

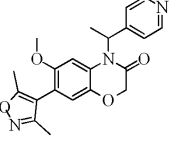
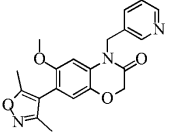
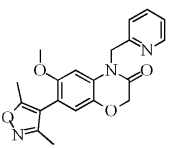
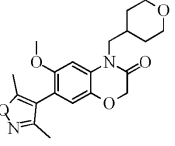
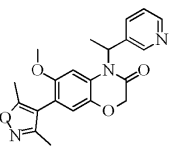
[0486]

[0487]

실시예-VII에 기재된 절차와 유사한 절차에 의해, 반응물, 시약의 양 및 반응 조건을 적절하게 변형시켜 아래의 화합물들을 제조하였다. 당해 화합물들의 물리화학적 특성들은 아래 표에 요약되어 있다.

화합물 번호	구조	특성 데이터
18		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.45–7.38 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.77(s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); ES-MS: <i>m/z</i> 399.1 (M+1) ⁺ .

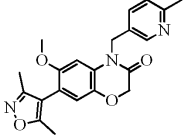
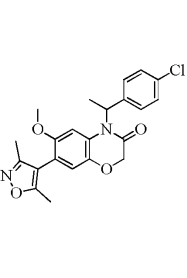
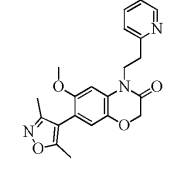
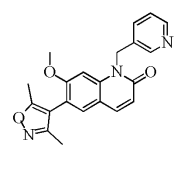
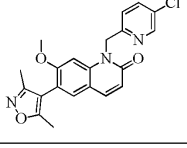
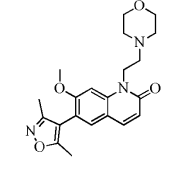
[0488]

<p>19 & 20</p>		<p>화합물 19 (이성체 -1): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.63 (dd, $J=4.4$ & 2.4 Hz, 2H), 7.30 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.40–6.30 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.75–4.60 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.88 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 380.2 (M+1)$^+$.</p> <p>화합물 20 (이성체 -2): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.64 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.42–6.30 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.80–4.60 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.88 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 380.2 (M+1)$^+$.</p>
<p>21</p>		<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.57 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.33–7.30 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 366.2 (M+1)$^+$.</p>
<p>22</p>		<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.69 (td, $J=8.0$ & 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.24–7.22 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 366.1 (M+1)$^+$.</p>
<p>23</p>		<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.79 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.00 (dd, $J=4.2$ & 2.4 Hz, 2H), 3.90 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.36 (t, $J=11.2$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08–2.00 (m, 1H), 1.64–1.60 (m, 2H), 1.58–1.40 (m, 2H); LC-MS: m/z 373.2 (M+1)$^+$.</p>
<p>24 & 25</p>		<p>화합물 24 (이성체 -1): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.69 (s, 1H), 8.58 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35–7.31 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.41 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.72–4.62 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 380.2 (M+1)$^+$.</p> <p>화합물 25 (이성체 -2): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.70 (s, 1H), 8.58 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H),</p>

[0489]

		7.35-7.32 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.41 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.72-4.62 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.93 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 380.2 (M+1) ⁺ .
26		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.18 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.8$ & 2.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 396.1 (M+1) ⁺ .
27		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.86 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=8.0$ & 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 391.2 (M+1) ⁺ .
28		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=8.0$, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 400.2 (M+1) ⁺ .
29		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.43 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.45-7.26 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 384.2 (M+1) ⁺ .
30		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.25 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=8.8$ & 2.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 396.2 (M+1) ⁺ .
31		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (bs, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.24-6.22 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.84 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 380.2 (M+1) ⁺ .

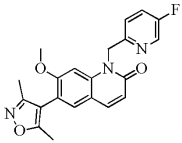
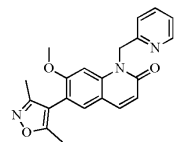
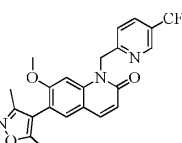
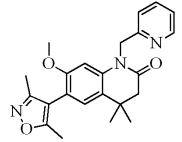
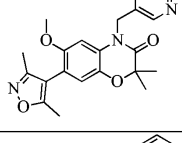
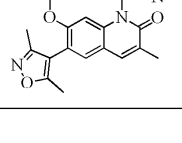
[0490]

32		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.58 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ES-MS: <i>m/z</i> 380.2 (M+1) ⁺ .
33 & 34		<p>화합물 33 (이성체-1): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37–7.30 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.45–6.35 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.72–4.60 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.84 (d, J=7.4 Hz, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 413.0 (M+1)⁺.</p> <p>화합물 34 (이성체-2): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31–7.27 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.35–6.28 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.65–4.54 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (d, J=6.9 Hz, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 413.0 (M+1)⁺.</p>
35		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.57 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.61 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21–7.14 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.37 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.20 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 380.1 (M+1) ⁺ .
36		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.36 (dd, J=4.9 & 3.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.60 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 362.2 (M+1) ⁺ .
37		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.57 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.90–7.78 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.57 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 396.1 (M+1) ⁺ .
38		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.83 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.47 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.43 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.58 (t, J=4.4 Hz, 4H), 2.61–2.54 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 384.2 (M+1) ⁺ .

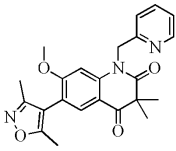
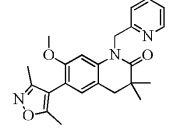
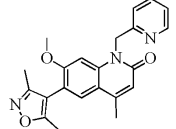
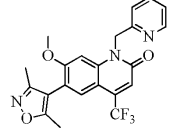
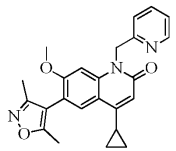
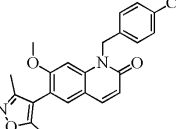
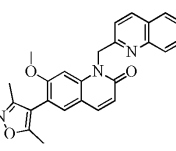
[0491]

39		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.92-7.90 (m, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.71-7.70 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> =9.7 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 368.1 (M+1) ⁺ .
40		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.57-8.56 (m, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.78 (dt, <i>J</i> =7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 6.49-6.44 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 376.2 (M+1) ⁺ .
41		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.76 (s, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 6.51-6.46 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.69 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 376.2 (M+1) ⁺ .
42		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.53-8.50 (m, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.79 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.27 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 376.2 (M+1) ⁺ .
43		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.76-8.73 (m, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 363.2 (M+1) ⁺ .
44		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.10 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 363.2 (M+1) ⁺ .

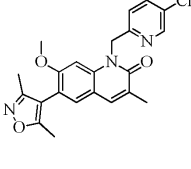
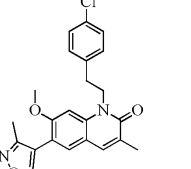
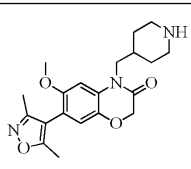
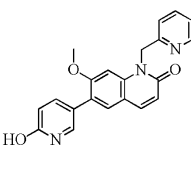
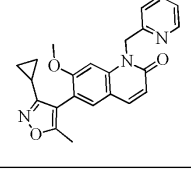
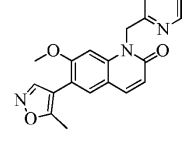
[0492]

45		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.53 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.74–7.69 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46–7.43 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 380.2 (M+1) ⁺ .
46		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8.52 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). MS (ES) <i>m/z</i> 362.3 (M+ 1) ⁺ .
47		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8.83 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 5.73 (bs, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 430.1 (M+1) ⁺ .
48		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.53–8.52 (m, 1H), 7.77–7.73 (m, 1H), 7.37–7.25 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.25 (s, 6H); LC-MS: <i>m/z</i> 392.2 (M+1) ⁺ .
49		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.62 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> =3.9 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.32–7.29 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.58 (s, 6H); LC-MS: <i>m/z</i> 394.2 (M+1) ⁺ .
50		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.58 (s, 1H), 7.64–7.61 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34–7.32 (m, 1H), 7.20–7.17 (m, 3H), 5.71 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 376.2 (M+1) ⁺ .

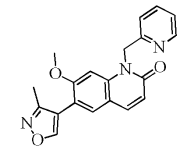
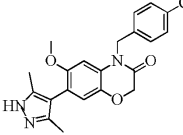
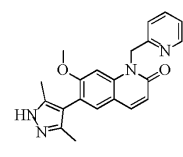
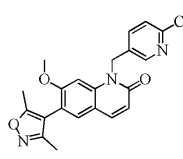
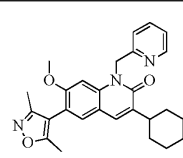
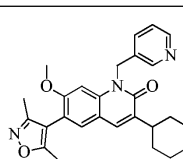
[0493]

51		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.79–7.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.35–7.25 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.42 (s, 6H); LC-MS: <i>m/z</i> 406.2 (M+1) ⁺ .
52		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.66–7.62 (m, 1H), 7.30–7.18 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.27 (s, 6H); LC-MS: <i>m/z</i> 392.2 (M+1) ⁺ .
53		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, <i>J</i> =3.9 Hz, 1H), 7.78–7.74 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36–7.27 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 376.2 (M+1) ⁺ .
54		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.59 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.67 (dt <i>J</i> =8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =0.8 Hz, 1H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.25–7.20 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.71 (bs, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 430.2 (M+1) ⁺ .
55		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.54–8.52 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (dt, <i>J</i> =7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.31–7.28 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.32–2.29 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.06–1.01 (m, 2H), 0.81–0.77 (m, 2H); LC-MS: <i>m/z</i> 402.2 (M+1) ⁺ .
56		¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 7.91 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40–7.36 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). MS (ES) <i>m/e</i> 395.3 (M+1) ⁺ .
57		¹ H NMR (400 MHz DMSO-d ₆): δ 8.41 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 8.01–7.98 (m, 2H), 7.81–7.77 (m, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> =7.8Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 412.2 (M+1) ⁺ .

[0494]

58		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.58 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> ₁ =2.4 Hz, <i>J</i> ₂ =8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 410.2 (M+1) ⁺ .
59		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.52 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.07 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 423.1 (M+1) ⁺ .
60*		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 (bs, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.94 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.14 (d, <i>J</i> =11.7 Hz, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05-1.80 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 2H); LC-MS: <i>m/z</i> 372.2 (M+1) ⁺ ;
61*		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.53 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.6 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 360.10 (M+1) ⁺ .
62		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.82 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.02-0.96 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 2H). LCMS (ESI, <i>m/z</i>): 388.0 (M+1) ⁺ .
63		¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8.58 (d, <i>J</i> =4.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> ₁ =7.8 Hz, <i>J</i> ₂ =1.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 5.70 (bs, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> 348.1 (M+1) ⁺ .

[0495]

64		¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8.85–8.78 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (dt, <i>J</i> =8.1 & 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 348.2 (M+1) ⁺ .
65		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.30–12.10 (bs, 1H), 7.44–7.39 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.98 (s, 6H); LC-MS: <i>m/z</i> 398.2 (M+1) ⁺ .
66		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.19 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> =3.4, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =9.8 Hz, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.00 (s, 6H); LC-MS: <i>m/z</i> 361.2 (M+1) ⁺ .
67		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 396.2 (M+1) ⁺ .
68		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.53 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.78–7.74 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.86–2.81 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90–1.72 (m, 6H), 1.41–1.28 (m, 4H); LC-MS: <i>m/z</i> 444.3 (M+1) ⁺ .
69		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.63 (s, 1H), 8.47 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68–7.66 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38–7.36 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.85–2.62 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.91–1.72 (m, 6H), 1.45–1.29 (m, 4H); LC-MS: <i>m/z</i> 444.3 (M+1) ⁺ .

주: 화합물 60의 합성은, 아래의 단계에 묘사된 절차에 따르는 탈보호 반응을 포함한다 :

[0496]

[0497]

탈보호 (화합물-60에 대하여): 7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-(피페리딘-4-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온

[0498]

DCM(10mL) 중의 3급-부틸 4-((7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-3-옥소-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.20g, 0.42mmol)의 빙냉된 용액에 TFA(6.0mL, 39.20mmol)를 첨가하고 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔여물을 헥산으로 분쇄(trituration)하여 백색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 0°C에서 DCM(5mL)에 현탁시키고 NaHCO₃ 포화 수용액(1.0mL)을 첨가하고, 1시간 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 상기 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 상기 표제 생성물을 황백색 반고체로서 수득하였다(0.01g, 6%).

[0499]

유사하게, 화합물-61의 합성은, 아래에 기재된 절차에 따르는 탈벤질화 반응을 포함한다.

[0500]

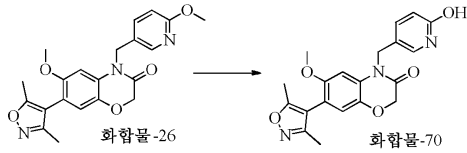
탈벤질화 (화합물-61에 대하여): N-(4-(6-하이드록시피리딘-3-일)-5-메톡시-2-메틸페닐)-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드

[0501]

25mL 1구 환저 플라스크에서, MeOH(3mL) 중의 6-(6-(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온(0.040g, 0.08mmol)의 교반된 용액을 RT에서 질소 대기하에 Pd/C(10%, 0.050g)로 처리하였다. 상기 현탁액을 RT에서 30분 동안 수소화시켰다(풍선 압력). 반응이 완결되면(TLC), 상기 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.010g, 30.3%).

[0502]

실시예-VIII: 7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-((6-하이드록시피리딘-3-일)메틸)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물-70)의 합성



[0503]

[0504]

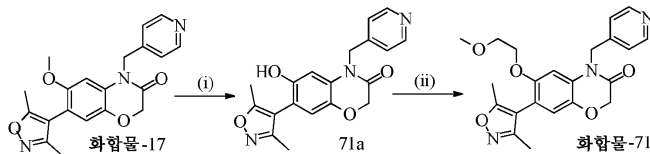
AcOH(3.0mL) 중의 33% HBr 중의 화합물-26(0.04g, 0.10mmol)의 용액을 100℃에서 밀봉된 튜브 내에서 6시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 물(10mL)을 첨가하고 이어서 중탄산나트륨 포화 수용액(20mL)을 첨가하여 상기 반응을 급냉시키고, 10% MeOH:DCM(100mL)으로 추출하였다. 상기 유기 층을 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 상기 잔여물을 제조용 TLC로 정제하여 상기 표제 생성물을 갈색 고체로서 단리시켰다(5 mg, 13%).

[0505]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.60 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LC-MS: m/z 382.1 (M+1)⁺.

[0506]

실시예-IX: 7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-(2-메톡시에톡시)-4-(피리딘-4-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물-71)의 합성



[0507]

[0508]

단계-(i): 7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-하이드록시-4-(피리딘-4-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성

[0509]

DCM(4.0mL) 중의 화합물-17(0.10g, 0.27mmol)의 냉각된 용액에 BBr₃(DCM 중의 1.0M, 1mL)을 첨가하고 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 중탄산나트륨 수용액을 첨가하여 상기 반응을 급냉시키고 DCM(50mL)으로 추출하였다. 상기 유기 층을 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 제조용 TLC로 정제하여 상기 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.080g, 84%).

[0510]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46-8.44 (m, 2H), 7.20-7.19 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ES-MS: m/z 350.2 (M-1)⁻.

[0511]

단계-(ii): 7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-(2-메톡시에톡시)-4-(피리딘-4-일메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성

[0512]

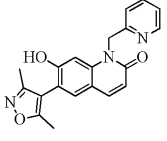
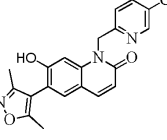
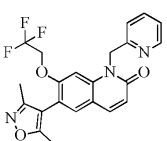
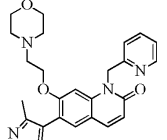
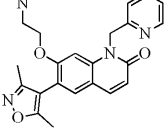
DMF(3.0mL) 중의 화합물-71a(0.08g, 0.23mmol)의 용액에 K₂CO₃(0.095g, 0.069mmol)을 첨가하고 이어서 1-브로모-2-메톡시에탄(0.064g, 0.46mmol)을 첨가하고 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응을 물(10mL)로 희석하고 EtOAc(50mL)로 추출하였다. 상기 유기 층을 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 제조용 TLC로 정제하여 상기 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.010g, 11%).

[0513]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J=5.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J=5.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.78 (t, J=4.6 Hz, 2H), 3.50 (t, J=4.4 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LC-MS: m/z 410.2 (M+1)⁺.

[0514]

실시예-IX에 단계들 중의 어느 하나 또는 둘 다와 유사한 절차에 의해, 반응물, 시약의 양 및 반응 조건을 적절하게 변형시켜 아래의 화합물들을 제조하였다. 당해 화합물들의 물리화학적 특성들은 아래 표에 요약되어 있다.

화합물 번호	구조	특성 데이터
72		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 9.8 (bs, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 348.1 (M+1) ⁺ .
73		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.45 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> ₁ =2.4 Hz, <i>J</i> ₂ =8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> =9.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> =9.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 382.1 (M+1) ⁺ .
74		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.58 (d, <i>J</i> =4.2 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.41-4.33 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 430.1 (M+1) ⁺ .
75		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.57 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 3H), 6.69 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.07 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 2.68 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.45-2.42 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 461.2 (M+1) ⁺ .
76		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.57 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.69 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.04 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.62 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.13 (s, 3H);

[0515]

		LC-MS: m/z 419.3 (M+1) ⁺ .
77*		¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz): δ 8.83 (s, 1H), 8.48-8.44 (m, 1H), 8.03 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.76 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.66 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H); LC-MS: m/z 445.05 (M+1) ⁺ .
78		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.57 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.26-7.17 (m, 3H), 6.68 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.93 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.68 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.39-1.32 (m, 2H), 0.90 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 404.1 (M+1) ⁺ .
79		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.61 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (t, $J=3.0$ Hz, 6.0 Hz, 1H), 7.37 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.65 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.88-5.85 (m, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.22-5.10 (m, 2H), 4.56-4.54 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LC-MS: m/z 388.2 (M+1) ⁺ .
80		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.52 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.59 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.83 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J=4.9$ Hz, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ES-MS: m/z 392.2 (M+1) ⁺ .
81		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.57 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.33-7.18 (m, 4H), 6.68 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.07 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.47 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.74 (m, 4H); LC-MS: m/z 445.2 (M+1) ⁺ .

[0516]

82*		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.51 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.57 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.04 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.68-2.64 (m, 5H), 2.61-2.59 (m, 2H), 2.28-2.26 (m, 7H), 2.10 (s, 3H); LC-MS: m/z 460.3 (M+1) ⁺ .
83		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.46 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 8.41 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 5H), 6.58 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LC-MS: m/z 439.2 (M+1) ⁺ .
84		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.51 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.57 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.51 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.0 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.77-1.72 (m, 2H); LC-MS: m/z 406.2 (M+1) ⁺ .

주: 화합물 77의 합성은, 아래의 단계에 묘사된 절차에 따르는 탈보호 반응을 포함한다:

[0517]

[0518]

탈보호 반응 (화합물-77에 대하여):
 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(피페리딘-4-일메톡시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온 하이드로클로라이드

[0519]

1,4-디옥산.HCl(2mL) 중의 3급-부틸 4-(((6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하

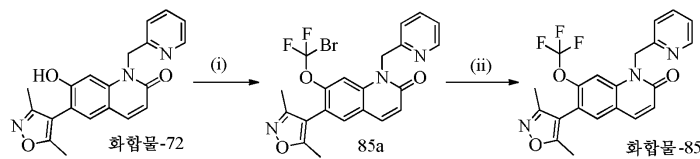
이드로퀴놀린-7-일)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.05g, 0.0919mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 용매를 감압하에 제거하고, 잔여물을 에테르 및 헥산으로 분쇄하여 상기 표제 화합물을 수득하였다(0.01g, 22.6%).

[0520] 유사하게, 화학식 82의 합성은, 아래에 기재된 절차에 따르는 탈보호 반응을 포함한다.

[0521] 탈보호 반응 (화합물-82에 대하여): 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(2-(피페라진-1-일)에톡시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온

[0522] DCM(3mL) 중의 3급-부틸 4-(2-((6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로퀴놀린-7-일)옥시)에틸)피페라진-1-카복실레이트(0.05g, 0.09mmol)의 냉각된 용액에 TFA(0.5mL)를 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 DCM(50mL)으로 희석하고 포화 NaHCO₃(50mL), 물(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 상기 잔여물을 디에틸 에테르로 세척하여 상기 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.015g, 37%).

[0523] 실시예-X: 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-7-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-2(1H)-온(화합물-85)의 합성



[0524]

[0525] 단계-(i): 7-(브로모디플루오로메톡시)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0526] 당해 공정은 화합물-71(실시예-IX)의 단계-(ii)를 채용하여 상기 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.05g, 36%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (d,

J=4.8 Hz, 1H), 7.74–7.63 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.20–7.19 (m, 1H), 6.87

(d, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ¹⁹F NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 15.9;

LC-MS: *m/z* 477.9 (M+1)⁺.

[0527]

[0528] 단계-(ii): 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-7-(트리플루오로 메톡시)퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0529] 50mL 폴리프로필렌 플라스크에서, DCM(5mL) 중의 7-(브로모디플루오로메톡시)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온(0.05g, 0.105mmol)의 교반된 용액을 AgBF₄(0.061g, 0.315mmol)로 -78°C에서 30분 동안 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 차가운 포화 NaHCO₃으로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하였다. 상기 유기 층을 분리하고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 상기 용액을 감압하에 농축시켜 조약한 화합물을 수득하였다. 상기 수득한 잔여물을 실리카 겔 제조용 TLC(50% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.016g, 37%).

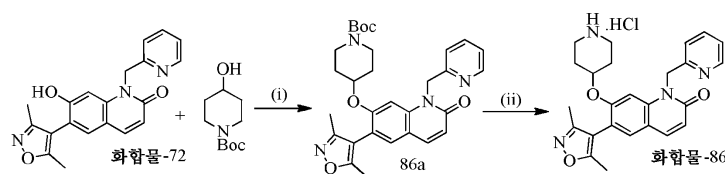
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.72–7.61 (m, 3H), 7.41 (s, 1H),

7.33 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.23–7.19 (m, 1H), 6.84 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 2.28 (s, 3H),

2.14 (s, 3H); ¹⁹F NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -57.95; LC-MS: *m/z* 416.4 (M+1)⁺.

[0530]

[0531] 실시예-XI: 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(피페리딘-4-일옥시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온 하이드로 클로라이드(화합물-86)의 합성



[0532]

[0533] **단계-(i):** 3급-부틸 4-((6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로퀴놀린-7-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트의 합성

[0534] 무수 THF(8mL) 중의 화합물-72(0.07g, 0.20mmol)의 용액에 3급-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(0.05g, 0.22mmol), 트리페닐포스핀(0.16g, 0.6mmol), 및 DIAD(0.12mL, 0.6mmol)를 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(50mL×2)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 실리카 겔(60 내지 120메쉬) 컬럼 크로마토그래피(용리 20 내지 40% EtOAc-헥산)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(0.05g, 47%); LC-MS: m/z 531.3 (M+1)⁺.

[0535] **단계-(ii):** 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-(피페리딘-4-일옥시)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온 하이드로클로라이드의 합성

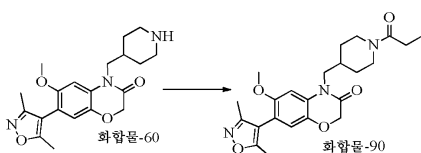
[0536] 당해 공정은 화합물-77(실시예-IX)의 탈보호 반응을 채용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.69 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.98 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.00-4.80 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.84-1.82 (m, 2H); LC-MS: m/z 431.1 (M+1)⁺.

[0537] 실시예 XI에 단계들 중의 어느 하나 또는 둘 다와 유사한 절차에 의해, 반응물, 시약의 양 및 반응 조건을 적절하게 변형시켜 아래의 화합물들을 제조하였다. 당해 화합물들의 물리화학적 특성들은 아래 표에 요약되어 있다.

화합물 번호	구조	특성 데이터
87		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.56 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.34 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 3H), 6.68 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.76 (d, J=6.9 Hz, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.39-1.25 (m, 4H); LC-MS: m/z 446.3 (M+1) ⁺ .
88		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.78 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.00 (d, J=10 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.64 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.19-4.14 (m, 2H), 2.88 (t, J=12.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.85 (d, J=14 Hz, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.66-1.33 (m, 2H), 1.26 (m, 3H); LC-MS: m/z 459.0 (M+1) ⁺ .
89		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): 8.82 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.45-8.40 (m, 1H), 8.03 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.76 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.66 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 1H); LC-MS: m/z 445.2 (M+1) ⁺ .

[0539] 실시예-XII: 7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-4-((1-프로피오닐피페리딘-4-일)메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물-90)의 합성



[0541] [0542] DCM(5mL) 중의 화합물-60(0.10g, 0.27mmol)의 냉각된 용액에 트리에틸 아민(0.1mL, 0.8mmol)을 첨가하고 이어

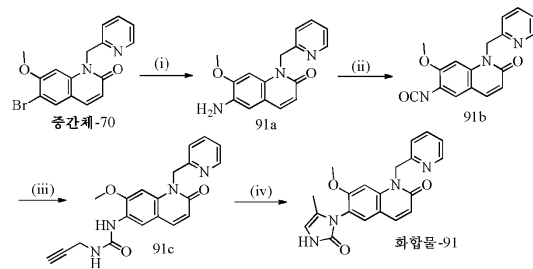
서 프로피오닐 클로라이드(0.04g, 0.40mmol)를 적가하고 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 DCM(50mL)으로 희석하고 NaHCO₃ 수용액(20mL), 물(50mL), 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 수득한 잔여물을 제조용 HPLC로 정제하여 상기 표제 생성물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.08g, 8%).

[0543]

[0544]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.92 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.40–4.32 (m, 1H), 3.90–3.80 (m, 2H), 3.80–3.75 (m, 4H), 2.80–2.75 (m, 1H), 2.47–2.40 (m, 5H), 2.20–1.80 (m, 5H), 1.72–1.60 (m, 2H), 1.30–1.10 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3H); LC-MS: m/z 428.3 (M+1)⁺.

실시예-XIII: 7-메톡시-6-(5-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온(화합물-91)의 합성



[0545]

[0546]

단계-(i): 6-아미노-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0547]

100mL 재질봉 가능한 튜브에서, DMSO(10mL) 중의 6-브로모-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온(1.0g, 2.99mmol)의 용액을 나트륨 아지드(0.28g, 4.2mmol), CuI(0.54g, 2.99mmol) 및 L-프롤린(0.50g, 4.3mmol)으로 RT에서 질소 대기하에 연속으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 밤새 100°C에서 가열하였다. 상기 반응이 완결되면(TLC), 상기 반응 혼합물을 냉수로 희석하고 EtOAc(3×50mL)로 추출하였다. 상기 합한 유기 층들을 염수로 세척하고 감압하에 농축시켜 상기 표제 화합물을 담갈색 고체로서 수득하고(0.60g, 74%), 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0548]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.53 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.56–7.51 (m, 2H), 7.20–7.13 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.62 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.8 (s, 3H); LC-MS: m/z 282.1 (M+1)⁺.

[0549]

단계-(ii): 6-이소시아네이트-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0550]

RT에서 DCM(2mL) 중의 트리포스젠(triphosgene)(0.35g, 1.24mmol)의 용액에 DCM(10mL) 중의 6-아미노-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온(0.35g, 1.24mmol)의 용액을 적가하고 이어서 트리에틸아민(0.1mL, 2.48mmol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후(TLC), 상기 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 상기 수득한 잔여물을 임의의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다(0.30g, 조약함); LC-MS: m/z 308.1 (M+1)⁺.

[0551]

단계-(iii): 1-(7-메톡시-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)-3-(프로프-2-인-1-일)우레아의 합성

[0552]

무수 THF(10mL) 중의 6-이소시아네이트-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온(0.3g, 0.97mmol)의 교반된 용액에, THF(1mL) 중의 프로파길 아민(0.059g, 0.97mmol)을 아르곤 대기하에 RT에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 RT에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3×30mL)로 추출하였다. 상기 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 상기 수득한 잔여물을 실리카 겔(60 내지 120 메쉬) 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 20% EtOAc/헥산으로 용리하여 상기 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.32g, 조약함). LC-MS: m/z 363.4 (M+1)⁺.

[0553]

단계-(iv): 7-메톡시-6-(5-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일)-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0554]

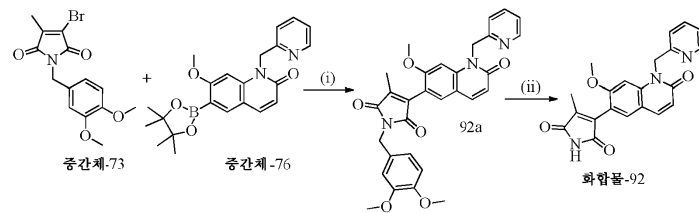
MeOH(15mL) 중의 1-(7-메톡시-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)-3-(프로프-2-인-1-일)

우레아(0.3g, 0.82mmol)의 교반된 용액에 MeOH(0.5mL) 중의 5N 나트륨 메톡사이드를 RT에서 질소 대기하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 환류 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 이를 실온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 수득한 잔여물을 실리카 겔 제조용 TLC(5% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 상기 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.01g, 3.3%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.79 (s, 1H), 8.51–8.50 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.76–7.74 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31–7.26 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.58 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 7.55 (d, 16.8Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.69 (3H); LC-MS: *m/z* 363.0 (M+1)⁺.

[0555]

실시예-XIV: 3-(7-메톡시-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)-4-메틸-1H-피롤-2,5-디온(화합물-92)의 합성



[0557]

단계-(i): 1-(3,4-디메톡시벤질)-3-(7-메톡시-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)-4-메틸-1H-피롤-2,5-디온의 합성

[0558]

당해 단계의 공정은 실시예-VII(화합물-17)을 채용하였다. 상기 목적하는 화합물을 조약한 물질로서 수득하였다(0.10g); LC-MS: *m/z* 526.1 (M+1)⁺.

[0559]

단계-(ii): 3-(7-메톡시-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)-4-메틸-1H-피롤-2,5-디온의 합성

[0560]

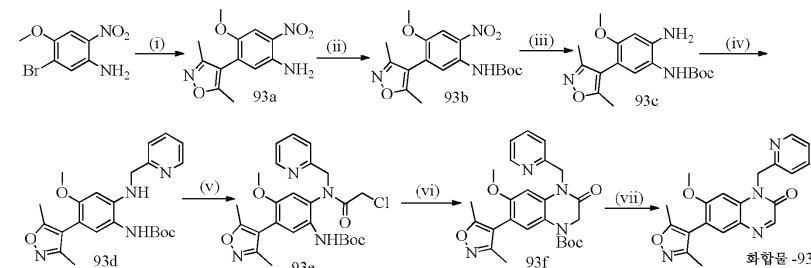
TFA(4mL) 중의 1-(3,4-디메톡시벤질)-3-(7-메톡시-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)-4-메틸-1H-피롤-2,5-디온(0.10g, 0.19mmol), 아니솔(0.1mL) 및 H₂SO₄(촉매량)의 용액을 밤새 90°C에서 가열하였다. 상기 반응이 완결되면(TLC), 상기 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 DCM으로 희석하였다. 상기 유기 층을 NaHCO₃ 포화 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 이어서 감압하에 증발시켰다. 상기 수득한 잔여물을 실리카 겔(60 내지 120메쉬) 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 5% DCM/MeOH로 용리시켜 상기 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.004g, 5.6%).

[0561]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.54–8.53 (m, 1H), 7.95–7.90 (m, 1H), 7.77–7.74 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34–7.27 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.67 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 376.1 (M+1)⁺.

[0562]

실시예-XV: 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀살린-2(1H)-온(화합물-93)의 합성



[0564]

단계-(i): 5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-메톡시-2-니트로아닐린의 합성

[0565]

당해 단계의 공정은 실시예-VII(화합물-17)을 채용하였다. 상기 목적하는 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0566]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (s, 1H), 7.26

(bs, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LC-MS: m/e 264.2 (M+1)⁺.

[0567]

단계-(ii): 3급-부틸 (5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-메톡시-2-니트로페닐)카바메이트의 합성

[0568]

0°C에서 5mL의 DMF 중의 60% NaH(0.091g, 2.28mmol)의 교반된 현탁액에 5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-메톡시-2-니트로아닐린(0.5g, 1.90mmol)을 첨가하였다. 동일한 조건에서 30분 동안 교반하고 이어서 Boc-무수물(0.48mL, 2.09mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물(100mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 상기 수득한 잔여물을 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 20% EtOAc)로 정제하여 목적하는 생성물을 황색 고체로서 수득하였다(0.45g, 65%).

[0569]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (bs, 1H),

7.61 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); LC-MS: m/e

364.2 (M+1)⁺.

[0570]

단계-(iii): 3급-부틸 (2-아미노-5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-메톡시페닐)카바메이트의 합성

[0571]

10mL의 MeOH 중의 3급-부틸 (5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-메톡시-2-니트로페닐)카바메이트(0.45g, 1.23mmol)의 교반된 용액에 10% Pd-C(0.1g)를 첨가하고 H₂ 풍선 압력하에 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 상기 여액을 농축하여 상기 표제 생성물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.5g). 상기 조약한 생성물을 추가의 정제 없이 그대로 다음 단계에 사용하였다.

[0572]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 6.87 (bs, 1H), 6.44

(s, 1H), 5.01 (bs, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); LC-MS: m/e 334.2

(M+1)⁺.

[0573]

단계-(iv): 3급-부틸 (5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-메톡시-2-((피리딘-2-일메틸)아미노)페닐)카바메이트의 합성

[0574]

MeOH(10mL) 중의 3급-부틸 (2-아미노-5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-메톡시페닐)카바메이트(0.15g, 0.45mmol)의 빙냉된 용액에 피리딘-2-카복스알데히드(0.06mL, 0.67mmol)를 첨가하고 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 반응 혼합물을 다시 0°C로 냉각시키고 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.057g, 0.9mmol)를 첨가하고 이어서 AcOH(0.02mL)를 첨가하고 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 물로 희석하고 EtOAc(100mL×2)로 추출하였다. 상기 합한 유기 층들을 수성 중탄산나트륨(20mL), 물(200mL), 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 실리카 겔(100 내지 200메쉬)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다(0.1g, 52%).

[0575]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.54 (d, J=4.4

Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.46 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.84 (s,

1H), 6.35-6.25 (m, 1H), 5.94 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.47 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.20 (s,

3H), 2.02 (s, 3H), 1.23 (s, 9H); LC-MS: m/z 425.3 (M+1)⁺.

[0576]

단계-(v): 3급-부틸 (2-(2-클로로-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미도)-5-(3,5-디메틸 이속사졸-4-일)-4-메톡시페닐)카바메이트의 합성

[0577]

DCM(10mL) 중의 3급-부틸 (5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-메톡시-2-((피리딘-2-일메틸)아미노)페닐)카바메이트(0.1g, 0.23mmol)의 빙냉된 용액에 NaHCO₃(0.197g, 2.35mmol)을 첨가하고 이어서 2-클로로아세트릴 클로라이드(0.022g, 0.28mmol)를 첨가하고 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(100mL)으로 희석하고, 물(50mL), 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 그대로 다음 단계에서 사용하였다(0.1g, 85%).

[0578]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.05–10.80 (bs, 1H), 8.54 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.89–7.85 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49–7.41 (m, 1H), 7.39–7.37 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.35–4.20 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.23 (s, 9H); LC-MS: *m/z* 502.2 (M+1)⁺.

[0579]

[0580] **단계-(vi):** 3급-부틸 7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-3-옥소-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디하이드로퀴놀살린-1(2H)-카복실레이트의 합성

[0581] DMF(5mL) 중의 3급-부틸 (5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-메톡시-2-((피리딘-2-일메틸)아미노)페닐)카바메이트 (0.1g, 0.20mmol)의 빙냉된 용액에 NaH(0.0.12g, 0.29mmol)를 첨가하고 0°C에서 15분 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 MeOH로 급냉시키고, H₂O(10mL)로 희석하고 EtOAc(50mL×2)로 추출하였다. 상기 유기 층을 물(50mL), 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 추가의 정제 없이 그대로 다음 단계에서 사용하였다(0.093g, 100%); LC-MS: *m/z* 465.3 (M+1)⁺.

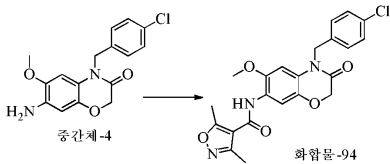
[0582] **단계-(vii):** 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀살린-2(1H)-온의 합성

[0583] DCM(5mL) 중의 3급-부틸 7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메톡시-3-옥소-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디하이드로퀴놀살린-1(2H)-카복실레이트(0.1g, 0.21mmol)의 빙냉된 용액에 TFA(0.016mL, 2.15mmol)를 첨가하고 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 DCM(100mL)으로 희석하고, 중탄산나트륨수용액(20mL), 물(50mL), 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 제조용 TLC로 정제하여 상기 표제 화합물을 담갈색 고체로서 수득하였다(0.015g, 19%).

[0584] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.50 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.33–7.29 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 363.2 (M+1)⁺.

[0585]

[0585] **실시예-XVI:** N-(4-(4-클로로벤질)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조 [b][1,4]옥사진-7-일)-3,5-디메틸이속사졸-4-카복사미드(화합물-94)의 합성



[0586]

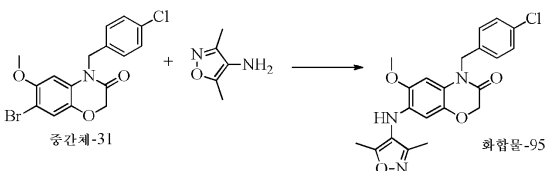
[0587] **단계-(i):** N-(4-(4-클로로벤질)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조 [b][1,4]옥사진-7-일)-3,5-디메틸이속사졸-4-카복사미드의 합성

[0588] DCM(5mL) 중의 7-아미노-4-(4-클로로벤질)-6-메톡시-2H-벤조 [b][1,4]옥사진-3(4H)-온(0.10g, 0.31mmol)의 용액에 3,5-디메틸이속사졸-4-카복실산(0.05g, 0.33mmol), HOBt(0.02, 0.15mmol), EDC.HCl(0.12g, 0.63mmol), 트리에틸아민(0.11mL, 0.77mmol)을 첨가하고 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 DCM(100mL)으로 희석하고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 제조용 TLC로 정제하여 표제 생성물을 황색 고체로서 수득하였다(0.03g, 22%).

[0589] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.08 (bs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 442.1 (M+1)⁺.

[0590]

[0590] **실시예-XVII:** 4-(4-클로로벤질)-7-((3,5-디메틸이속사졸-4-일)아미노)-6-메톡시-2H-벤조 [b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물-95)의 합성



[0591]

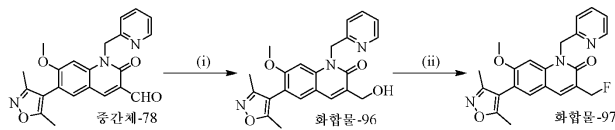
[0592] 밀봉된 튜브 내에서 톨루엔(5.0mL) 중의 7-브로모-4-(4-클로로벤질)-6-메톡시-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (0.10g, 0.26mmol)의 용액에 3,5-디메틸이속사졸-4-아민(0.03g, 0.26mmol), 탄산세슘(0.20g, 0.65mmol), 크산 트포스(xantphos)(0.02g, 0.025mmol)를 첨가하고 질소 퍼징에 의해 20분 동안 탈기시켰다. 이어서 팔라듐(I I)아세테이트(0.015g, 0.065mmol)를 첨가하고 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반 응 혼합물을 RT로 허용하고, EtOAc(50mL)로 희석하고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조 시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 제조용 TLC로 정제하여 상기 표제 생성물을 담갈색 고체로서 수득하였다 (6mg, 0.5%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

7.41 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.14 (bs, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); LC-MS: m/z 414.1 (M+1)⁺.

[0593]

[0594] **실시예-XVIII:** 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(하이드록시메틸)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온 (화합물-96) 및 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(플루오로메틸)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온 (화합물-97)의 합성



[0595]

[0596] **단계-(i):** 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(하이드록시메틸)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0597] MeOH(3mL) 중의 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카 브알데히드(0.07g, 0.18mmol)의 냉각된 용액에 NaBH₄(0.007g, 0.18mmol)를 핀치형으로(pinch wise) 첨가하고 0 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 상기 잔여물을 물로 희석 하고 EtOAc(50mL×2)로 추출하였다. 상기 유기 층을 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 감압 하에 농축시키고 컬럼 정제하여 상기 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(0.02g, 28%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77

(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.27 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: m/z 392.1 (M+1)⁺.

[0598]

[0599] **단계-(ii):** 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(플루오로메틸)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온의 합 성

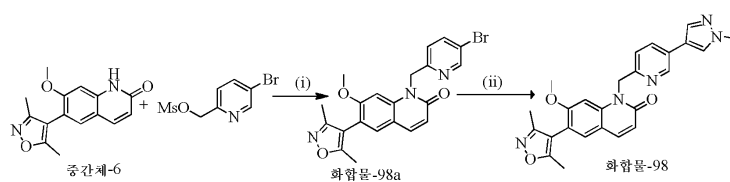
[0600] DCM(2mL) 중의 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(하이드록시메틸)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)퀴놀린-2(1H)-온 (0.04g, 0.102mmol)의 냉각된 용액에 DAST(0.04mL, 0.3mmol)를 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상 기 반응 혼합물을 DCM(50mL)으로 희석하고 물(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 농축하고 제조용 TLC로 정제하여 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.01g, 25%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.53 – 8.51 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58

(t, J= 7.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 – 7.14 (m, 2H), 5.64 (bs, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: m/z 394.2 (M+1)⁺.

[0601]

[0602] **실시예-XIX:** 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2(1H)-온(화합물-98)의 합성



[0603]

[0604] **단계-(i):** 1-((5-브로모피리딘-2-일)메틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온

[0605] 당해 공정은 중간체-78의 단계-d를 채용하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J₁=2.4 Hz, J₂=8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.57 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: m/z 442 (M+2)²⁺.

[0606]

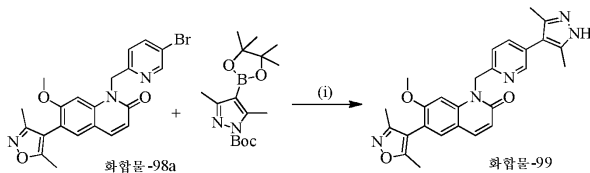
[0607] **단계-(ii):** 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2(1H)-온

[0608] 당해 공정은 화합물-17(실시예-VII)을 채용하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.77 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.58 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LC-MS: m/z 442.7 (M+1)⁺.

[0609]

[0610] **실시예-XX:** 1-((5-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)메틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온(화합물-99)의 합성



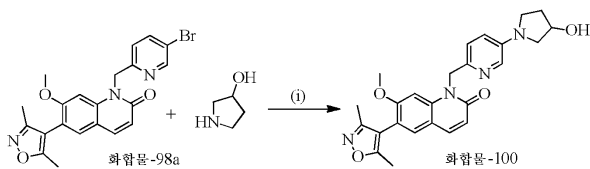
[0611]

[0612] 당해 공정은 화합물-17(실시예-VII)을 채용하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.39 (bs, 1H), 8.47 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, J₁=2.4 Hz, J₂=8.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.59 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.25 (s, 9H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: m/z 456.2 (M+1)⁺.

[0613]

[0614] **실시예-XXI:** 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-((5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온(화합물-100)의 합성



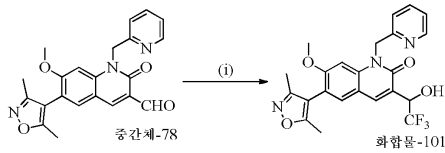
[0615]

[0616] 밀봉된 튜브 내에서 1,4-디옥산(4mL) 중의 1-((5-브로모피리딘-2-일)메틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온(0.05g, 0.11mmol)의 용액에 피롤리딘-3-올(0.01 g, 0.13mmol), 탄산세슘(0.11g, 0.34mmol) 및 BINAP(0.004g, 0.006mmol)를 첨가하고 질소 퍼징에 의해 15분 동안 탈기하고 이어서 팔라듐 아세테이트(0.003g, 0.011mmol)를 첨가하고, 이어서 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고, 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 제조용 TLC로 정제하여 상기 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.02g, 43%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.91 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.59 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.53 (bs, 2H), 4.41-4.39 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60-3.30 (m, 4H), 3.10 (d, J=10.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03-1.91 (m, 2H); LC-MS: m/z 447.1 (M+1)⁺.

[0617]

[0618] **실시예-XXII:** 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시에틸)퀴놀린-2(1H)-온(화합물-101)의 합성



[0619]

[0620]

THF(1mL) 중의 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카브알데히드(0.02g, 0.051mmol)의 냉각된 용액에 테트라 부틸 암모늄 플루오라이드(THF 중의 1.0M)(0.015mL, 0.015mmol) 및 TMS-CF₃(0.01mL, 0.061mmol)을 첨가하고, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl로 급냉시키고, EtOAc(50mL)로 추출하고, 물(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 제조용 TLC로 정제하여 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다(0.01g, 43%).

[0621]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.52 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 5.77-5.64 (m, 2H), 5.49-5.43 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 460.2 (M+1)⁺.

[0622]

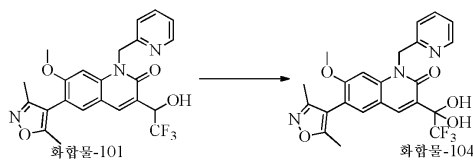
상기 화합물-101(라세미체)을 키랄 HPLC로 정제하였다. 목적하는 이성체들의 특성화 데이터는 아래에 제공되었다.

화합물 번호	구조	특성 데이터
102 & 103		<p>화합물 102 (이성체-1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.52 (d, <i>J</i>=4.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i>=6.0 Hz, 1H), 5.77-5.64 (m, 2H), 5.49-5.44 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 460.1 (M+1)⁺.</p> <p>화합물 103 (이성체-2): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.52 (d, <i>J</i>=4.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i>=5.6 Hz, 1H), 5.77-5.64 (m, 2H), 5.48-5.45 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 460.1 (M+1)⁺.</p>

[0623]

[0624]

실시예-XXIII: 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)-3-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디하이드록시에틸)퀴놀린-2(1H)-온(화합물-104)의 합성



[0625]

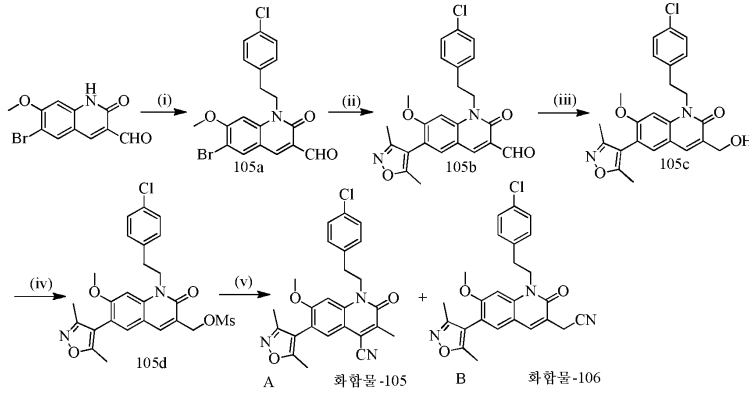
[0626]

DCM(5mL) 중의 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-1-(피리딘-2-일메틸)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시에틸)퀴놀린-2(1H)-온(0.2g, 0.43mmol)의 냉각된 용액에 테스-마틴 페리오디난(0.28g, 0.65mmol)을 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 DCM(100mL)으로 희석하고 수성 NaHCO₃ 및 Na₂S₂O₅의 혼합물(5:1 비)로 세척하고 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔여물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.015g, 8%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.55 (s, 2H), 8.50 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); ES-MS: *m/z* 476.1 (M+1)⁺.

[0627]

[0628] **실시예-XXIV:** 1-(4-클로로페네틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-4-카보닐트릴(화합물-105) 및 2-(1-(4-클로로페네틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)아세트나이트릴(화합물-106)의 합성



[0629]

[0630] **단계-(i):** 6-브로모-1-(4-클로로페네틸)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카보알데히드의 합성

[0631] 당해 공정은 화합물-1(실시예-I)의 단계-(i)을 채용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.48 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.06 (t, *J*=7.8 Hz, 2H); LC-MS: *m/z* 421.0 (M+1)⁺.

[0632]

[0633] **단계-(ii):** 1-(4-클로로페네틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카보알데히드의 합성

[0634] 당해 공정은 화합물-17(실시예-VII)을 채용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.53 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.10 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 437.1 (M+1)⁺.

[0635]

[0636] **단계-(iii):** 1-(4-클로로페네틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(하이드록시메틸)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온의 합성

[0637] 당해 공정은 화합물-97(실시예-XVIII)을 채용하였다. 상기 목적하는 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.2g, 67%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H), 7.32-7.21 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 4.66-4.64 (m, 2H), 4.52 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.08 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 439.1 (M+1)⁺.

[0638]

[0639] **단계-(iv):** 1-(4-클로로페네틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)메틸메탄설포네이트의 합성

[0640] 당해 단계의 공정은 중간체-15를 채용하였다. 상기 수득한 조약한 생성물을 임의의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0641] **단계-(v):** 1-(4-클로로페네틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-3-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-

4-카보니트릴 및 2-(1-(4-클로로페네틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)아세트니트릴의 합성

[0642] DMF(5mL) 중의 (1-(4-클로로페네틸)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)메틸 메탄설포네이트(0.22g, 0.43mmol)의 냉각된 용액에 시안화칼륨(0.042g, 0.64mmol)을 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 빙수로 붓고 EtOAc(100×2)로 추출하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축시키고 컬럼 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다.

화합물 (A) (0.02 g, 10%). ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.07 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LC-

MS: m/z 448.1 (M+1)⁺. 및 **화합물 (B)** (0.065 g, 34%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.52 (t, J=7.3 Hz, 2H),

3.87 (s, 3H), 3.75 (d, J=1.5 Hz, 2H), 3.07 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LC-MS:

m/z 448.1 (M+1)⁺.

[0643]

생물학적 데이터:

[0644]

[0645] 시간 분해 형광 공명 에너지 전달(TR-FRET: time-resolved fluorescence resonance energy transfer) 검정에서의 비사이클릭 헤테로사이클릭 유도체의 시험관내 생화학 데이터.

[0646]

Bet 브로모도메인 TR-FRET 검정은, bet 브로모도메인에 결합하여 아세틸화된 히스톤 펩타이드와의 상호작용을 방지하는 화합물들을 식별하기 위해 사용되어 오고 있다.

[0647]

당해 검정에서, 최적화된 농도의 인하우스(in-house) Bet 브로모도메인 단백질(BRD4) 및 300nM의 아세틸 히스톤 펩타이드 기질을 검정 완충액(50mM HEPES, pH: 7.5, 50mM NaCl, 500 μM CHAPS)에서 희석하고 384 웰 플레이트 내의 양성 대조군 및 시험 대조군 웰에 첨가하였다. 기질 대조군 웰은 검정 완충액으로 희석된 300nM의 아세틸 히스톤 펩타이드 기질을 갖는다. 완충 블랭크 웰(buffer blank well)을 검정 완충액과 함께 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 항온처리하였다. 시험 화합물들의 스톡 용액을 20mM DMSO에서 제조하였다. 화합물들을 연속으로 희석하고 384-웰 폴리프로필렌 플레이트 내의 시험 웰로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 플레이트 진탕기(plate shaker) 상에서 추가로 항온처리하였다. 검출 완충액(detection buffer)(50mM HEPES, pH: 7.5, 50mM NaCl, 500 μM CHAPS 및 800mM KF)에서 희석된 2nM의 유로폼 표지된 스트렙타비딘(streptavidin) 및 10nM의 XL-665 표지된 항체를, 완충 블랭크 웰을 제외한 모든 웰에 첨가하였다. 상기 반응 플레이트를 추가의 30분 동안 실온에서 플레이트 진탕기 상에서 항온처리하였다. 당해 플레이트를 퍼킨 엘머 왈락 1420 멀티라벨 카운터 빅터 3(Perkin Elmer WALLAC 1420 Multilabel Counter Victor 3)(Ex: 340nm, Em: 615 및 665nm)에서 판독하였다. 상기 펩타이드의 변위의 양은, 615nm 신호들에 대한 특정한 665nm 에너지 전달 신호의 비로서 측정하였다. 화합물 IC₅₀은, 그래프 패드 프리즘 소프트웨어 V5(Graph Pad Prism software V5)를 사용하여 s형 곡선 피팅 방정식(sigmoid curve fitting equation)에 대해 용량 반응 데이터를 피팅함으로써 결정하였다.

[0648]

화합물들을 상기 언급된 검정에서 선별하고 그 결과(IC₅₀)를 아래의 표에 요약하였으며; 여기서 "A"는 IC₅₀ 값이 1000nM 이하임을 나타내고 "B"는 IC₅₀ 값이 1000.01 내지 3000nM 범위임을 나타내고 "C"는 IC₅₀ 값이 3000nM을 초과함을 나타낸다.

그룹	화합물 번호
A	1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 29, 32, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 55, 56, 58, 59, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 72, 73, 74, 77, 78, 79, 80, 83, 84, 89, 90, 93, 96, 97, 98, 101, 102, 103, 104, 106.
B	11, 12, 25, 27, 30, 31, 33, 35, 42, 51, 53, 57, 75, 81, 82, 85, 87, 88.
C	3, 6, 13, 14, 15, 19, 48, 52, 54, 60, 61, 63, 70, 71, 76, 86, 91, 92, 94, 95, 105.

[0649]